

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fevarin 50 mg tabletter, filmdrasjerte
Fevarin 100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg eller 100 mg fluvoksaminmaleat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Fevarin 50 mg:

Runde, bikonvekse, hvite til "off-white" filmdrasjerte tabletter med delestrek. Tablettene er merket med "291" på begge sider av delestreken.

Fevarin 100 mg:

Ovale, bikonvekse, hvite til "off-white" filmdrasjerte tabletter med delestrek. Tablettene er merket med "313" på begge sider av delestreken.

Tablettene kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Depressive episoder.

Tvangslidelse ("OCD" – "Obsessive compulsive disorder").

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depresjon

Voksne

Den anbefalte dosen er 100 mg daglig. Pasienter bør starte med 50 eller 100 mg daglig gitt som engangsdose om kvelden. Doseringen bør kontrolleres og justeres om nødvendig innen 3 til 4 uker etter behandlingsstart og deretter etter klinisk vurdering. Selv om det kan være en økt risiko for bivirkninger ved høyere doser, og det ses utilstrekkelig respons etter noen uker på den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha nytte av at dosen økes gradvis opptil maksimalt 300 mg daglig (se pkt. 5.1). Doser på opptil 150 mg kan gis som enkeltdose, helst om kvelden. Det anbefales at en total daglig dose på mer enn 150 mg gis fordelt på 2 eller 3 doser. Dosejustering bør skje med varsomhet og foretas individuelt for å holde pasienten på lavest mulig effektive dose.

Pasienter med depresjon bør behandles i en tilstrekkelig lang periode på minst 6 måneder for å sikre at de er symptomfrie.

Pediatrisk populasjon

Fevarin bør ikke brukes til barn og ungdom i alderen < 18 år til behandling av alvorlig depressiv episode. Effekt og sikkerhet av Fevarin er ikke klarlagt ved behandling av pediatrik alvorlig depressiv episode (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Tvangslidelse

Voksne

Den anbefalte dosen er mellom 100-300 mg daglig. Pasienter bør starte med 50 mg om dagen. Selv om det kan være en økt risiko for bivirkninger ved høyere doser, og det ses utilstrekkelig respons etter noen uker på den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha nytte av at dosen økes gradvis opptil maksimalt 300 mg daglig (se pkt. 5.1). Doser på opptil 150 mg kan gis som enkeltdose, helst om kvelden. Det anbefales at en total daglig dose på mer enn 150 mg gis fordelt på 2 eller 3 doser. Hvis god terapeutisk respons har blitt oppnådd, kan behandling fortsette dosejustert på individuell basis.

Det finnes ingen systematiske studier som indikerer hvor lenge man skal holde på med behandling, men tvangslidelse er en kronisk tilstand, og det er sannsynlig at behandlingen må fortsette utover 10 uker hos de pasienter som har en positiv respons. Dosejustering bør skje med varsomhet og foretas individuelt for å holde pasienten på den lavest mulige effektive dose. Behovet for behandling må vurderes jevnlig. Noen leger anbefaler samtidig atferds-psykoterapi for pasienter som har respondert positivt på farmakoterapi. Langtidseffekt (mer enn 24 uker) har ikke blitt vist for tvangslidelse.

Pediatrik populasjon

Hos barn over 8 år og ungdom foreligger det begrensede data for doser opp til 100 mg to ganger daglig i 10 uker. Startdosen er 25 mg daglig. Økning hver 4.-7. dag (etter toleranse) med 25 mg til en effektiv dose oppnås. Maksimal dose hos barn bør ikke overskride 200 mg/døgn. (For ytterligere detaljer se pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaper og 5.2 Farmakokinetiske egenskaper). Det anbefales at en total daglig dose på mer enn 50 mg gis fordelt på 2 doser. Om de to dosene ikke er like, bør den høyeste dosen gis om kvelden.

Symptomer som er sett ved seponering av fluvoksamin

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen skal seponeres, bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst en eller to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom ikke-tolererbare symptomer oppstår etter en dosereduksjon eller etter seponering av behandling, kan det overveies å fortsette med den tidligere forskrevne dosen. Deretter kan legen fortsette å senke dosen, men mer gradvis.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon bør starte med en lav dose og kontrolleres nøye.

Administrasjonsmåte

Fluvoksamintabletter bør svelges med vann og ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Fevarin tabletter er kontraindisert i kombinasjon med tizanidin og monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Behandling med fluvoksamin kan startes:

- 2 uker etter seponering av irreversibel MAO-hemmer, eller
- dagen etter seponering av en reversibel MAO-hemmer (f.eks. moklobemid, linezolid)

Det bør være minst en ukes opphold mellom seponering av fluvoksamin og behandlingsstart med enhver MAO-hemmer.

Se pkt. 4.4 for forsiktighetsregler i unntakstilfeller hvor linezolid må gis i kombinasjon med fluvoksamin.

Fevarin tabletter bør ikke brukes i kombinasjon med pimozid (se pkt. 4.5).

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppnås i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser Fevarin forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen.

Unge voksne (18-24 år)

En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer.

Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel. De bør oppsøke medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Pediatrisk populasjon

Fluvoksamin bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år, med unntak av pasienter med tvangslidelser. Selvmordsrelatert adferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer.

I tillegg mangler det langtidssikkerhetsdata hos barn og ungdom med hensyn til vekst, modning samt kognitiv - og atferdsmessig utvikling.

Eldre

Data hos eldre individer gir ingen indikasjon for klinisk signifikante forskjeller ved normal daglig dosering sammenlignet med yngre individer. Imidlertid bør opptitrering av dose gjøres langsommere hos eldre, og dosering bør alltid gjøres med forsiktighet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon bør starte med en lav dose og kontrolleres nøye.

Behandling med fluvoksamin har i sjeldne tilfeller vært assosiert med en økning av leverenzymene, som regel sammen med kliniske symptomer. I slike tilfeller bør behandlingen avsluttes.

Abstinenssymptomer som er sett ved seponering av fluvoksaminbehandling

Abstinenssymptomer ved seponering av fluvoksamin er vanlig, særlig hvis seponeringen skjer brått (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble bivirkninger i forbindelse med seponering observert hos ca. 12 %

av pasientene som ble behandlet med fluvoksamin, noe som tilsvarer forekomsten sett hos placebo behandlede pasienter. Risikoen for abstinenssymptomer ved seponering kan være avhengig av flere faktorer inkludert behandlingsslengde, dosering, samt hastighet på dosereduksjonen.

De vanligst rapporterte symptomene i forbindelse med seponering av legemidlet inkluderer: svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier, synsforstyrrelser og følelse av ”elektrisk sjokk”), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), agitasjon, irritabilitet, forvirring, emosjonell ustabilitet, hodepine, kvalme og/eller oppkast og diaré, svetting og palpitasjoner, skjelving og angst (se pkt. 4.8).

Generelt er disse hendelsene milde til moderate, hos noen pasienter kan de imidlertid være alvorlige i intensitet. De oppstår vanligvis i løpet av de første dagene etter behandlingsslutt, men i meget sjeldne tilfeller er slike symptomer også rapportert hos pasienter som under behandling utilsiktet ikke har tatt en dose.

Generelt er disse symptomene selvbegrensende og går vanligvis over i løpet av 2 uker, men hos noen personer kan de vare lenger (2-3 måneder eller mer). Når behandlingen skal avsluttes, anbefales det derfor at fluvoksamin seponeres gradvis over en periode på flere uker eller måneder, avhengig av pasientens behov (se pkt 4.2).

Psykiatriske lidelser

Fluvoksamin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mani/hypomani i anamnesen. Fluvoksamin bør seponeres hos enhver pasient som går inn i en manisk fase.

Akatisi / Psykomotorisk rastløshet

Bruk av fluvoksamin er assosiert med utvikling av psykomotorisk rastløshet/akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig eller foruroligende rastløshet, trang til å bevege seg ofte, samt manglende evne til å sitte eller stå stille. Det er mest sannsynlig at dette inntreffer i løpet av de første ukers behandling. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, kan doseøkning være ugunstig, og det kan være nødvendig å revurdere bruken av fluvoksamin.

Nevrologiske sykdommer

Selv om det ikke er påvist pro-konvulsive effekter av fluvoksamin i dyreforsøk, tilrådes forsiktighet ved behandling av pasienter med tidligere tilfeller av kramper. Fluvoksamin bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi bør observeres nøye. Behandling med fluvoksamin bør avsluttes hvis anfall inntreffer eller hvis anfallsfrekvensen øker.

I sjeldne tilfeller har utvikling av serotonin syndrom eller neuroleptisk malignt syndrom-lignende tilstander vært rapportert i forbindelse med fluvoksaminbehandling, spesielt når det er gitt i kombinasjon med andre serotonerge og/eller neuroleptiske medikamenter eller i kombinasjon med buprenorfin eller buprenorfin / nalokson. Fordi disse syndromene kan resultere i potensielt livstruende tilstander bør behandling med fluvoksamin opphøre hvis slike tilstander (karakterisert ved en gruppe symptomer som hypertermi, stivhet, myokloni, autonom ustabilitet med mulige raske fluktuasjoner i vitale tegn, endringer i mental status som inkluderer forvirring, irritabilitet og ekstrem uro som går over til delirium og koma) inntreffer og symptomatisk terapi må initieres.

I unntakstilfeller kan linezolid (et antibiotikum som er en reversibel relativt svak ikke-selektiv MAO-hemmer) gis i kombinasjon med fluvoksamin, forutsatt at det er fasiliteter for tett observasjon og behandling av symptomer av serotonin syndrom og overvåking av blodtrykket (se pkt. 4.3 og 4.5). Hvis det oppstår symptomer, bør legen vurdere å seponere det ene eller begge legemidlene.

Metabolisme og fordøyelsesproblemer

Som med andre SSRI er hyponatremi rapportert i sjeldne tilfeller og synes å være reversibelt ved seponering av fluvoksamin. Enkelte tilfeller skyldtes muligens et syndrom med inadekvat antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH). De fleste rapportene var forbundet med eldre pasienter.

Glykemisk kontroll kan bli endret (f.eks. hyperglykemi, hypoglykemi, senket glukosetoleranse), spesielt tidlig i behandlingen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig når fluvokasmin gis til pasienter med kjent diabetes mellitus.

Øyesykdommer

Mydriasis har blitt rapportert i forbindelse med bruk av SSRI som fluvoksamin. Forsiktighet bør derfor utvises ved forskrivning av fluvoksamin hos pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller de med risiko for akutt trangvinklet glaukom.

Hematologiske forstyrrelser

Det er rapportert følgende blødningsforstyrrelser med SSRIer: gastrointestinal blødning, gynekologiske blødninger, SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8), og andre blødninger fra hud eller slimhinner.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som bruker SSRIer, spesielt hos eldre pasienter og hos pasienter som samtidig bruker legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (f.eks. atypiske antipsykotika og fentiaziner, de fleste TCAer, acetylsalisylsyre, NSAID) eller legemidler som øker risikoen for blødning, så vel som hos pasienter med tidligere blødningsforstyrrelser eller hos pasienter med predisponerende tilstander (f.eks. trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser).

Hjertesykdommer

Fluvoksamin bør ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol eller cisaprid fordi plasmakonsentrasjonen kan øke og resultere i en høyere risiko for QT-forlengelse/Torsades de Pointes.

På grunn av manglende klinisk erfaring tilrådes spesiell oppmerksomhet ved post-akutt hjerteinfarkt.

Dermatologiske effekter

Alvorlige hudreaksjoner, noen av dem dødelige, inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert i forbindelse med fluvoksamin (se pkt. 4.8). Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen. Fluvoksamin bør seponeres umiddelbart dersom hudreaksjoner oppstår og pasienten bør følges nøye.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Det er begrenset klinisk erfaring med samtidig administrasjon av fluvoksamin og ECT (elektrokonvulsiv terapi), og forsiktighet er derfor tilrådelig.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

CYP 2C19 hemming

Siden klopidoogrel metaboliseres til sin aktive metabolitt delvis via CYP2C19, kan bruk av fluvoksamin, som hemmer aktiviteten til dette enzymet, forventes å resultere i reduserte nivåer av den aktive klopidoogrelmetabolitten. Kliniske relevans av denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av fluvoksamin frarådes (se pkt. 4.5).

Informasjon relatert til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Den serotonerge effekten av fluvoksamin kan øke når brukt i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert tramadol, buprenorfin, buprenorfin/nalokson, triptaner, linezolid, SSRIer og preparater som inneholder Johannesurt) og kan føre til en potensielt livstruende tilstand (se også pkt. 4.4).

Fluvoksamin har vært brukt i kombinasjon med litium i behandlingen av alvorlig syke, medikament-resistente pasienter. Litium (og muligens også tryptofan) øker imidlertid de serotonerge effektene av fluvoksamin, og kombinasjonen bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig, medikament-resistent depresjon.

Blødningsrisikoen kan øke hos pasienter som bruker perorale antikoagulantia og fluvoksamin, og disse pasientene bør derfor overvåkes nøye.

Som med andre psykotrope legemidler, bør pasienter rådes til å unngå alkohol mens de bruker fluvoksamin.

Monoaminoksidasehemmere

Fluvoksamin bør ikke brukes sammen med MAO-hemmere, inkludert linezolid, grunnet risiko for serotonergt syndrom (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Effekt av fluvoksamin på den oksidative metabolismen av andre legemidler

Fluvoksamin kan hemme metabolismen av legemidler som metaboliseres av visse cytokrom P450 isoenzymer (CYPer). Det er påvist en kraftig hemming av CYP1A2 og CYP 2C19 i *in vitro* og *in vivo* studier, mens CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4 hemmes i mindre grad. Legemidler som i hovedsak metaboliseres via disse isoenzymene, elimineres saktere og kan ha høyere plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med fluvoksamin.

I tilfeller der et prodrug aktiveres av ovennevnte CYPer, som klopido-rel, kan plasmakonsentrasjonene av den aktive substansen / metabolitten reduseres ved samtidig administrering av fluvoksamin. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av klopido-rel og fluvoksamin frarådes.

Samtidig behandling med fluvoksamin og disse legemidlene bør startes opp ved eller justeres til laveste del av doseringsområdet. Plasmakonsentrasjoner, effekter og/eller bivirkninger av samtidig administrerte legemidler bør overvåkes og doseringen av disse bør reduseres ved behov. Dette er spesielt relevant for medikamenter med en smal terapeutisk indeks.

Legemidler med smal terapeutisk indeks

Samtidig administrering av fluvoksamin og legemidler med en smal terapeutisk indeks (som takrin, teofyllin, metadon, meksiletin, fenytoin, karbamazepin og cyklosporin) bør observeres nøye når disse legemidlene metaboliseres utelukkende eller ved en kombinasjon av CYPer hemmet av fluvoksamin. Ved behov anbefales dosejustering av disse legemidlene.

På grunn av den smale terapeutiske indeksen til pimozid og dens kjente evne til å forlenge QT-intervallet, er samtidig bruk av pimozid og fluvoksamin kontraindisert - se pkt. 4.3.

Det har vært rapportert en økning i tidligere stabile plasmanivåer av de trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin, imipramin, amitryptilin) og neuroleptika (f.eks. klozapin, olanzapin, kvetiapin) som i hovedsak metaboliseres via cytokrom P450 1A2, når gitt samtidig med fluvoksamin. En reduksjon i dosen av disse legemidlene bør overveies hvis behandling med fluvoksamin startes.

Plasmanivåene av oksidativt metaboliserte benzodiazepiner (f.eks. triazolam, midazolam, alprazolam og diazepam) øker sannsynligvis når administrert samtidig med fluvoksamin. Doseringen av disse benzodiazepinene bør reduseres ved samtidig administrasjon av fluvoksamin.

Da plasmanivåene av ropinirol kan være økt i kombinasjon med fluvoksamin, og risikoen for overdosering dermed økt, kan overvåking og reduksjon i dosering av ropinirol under fluvoksaminbehandling og etter seponering være nødvendig.

Fordi plasmakonsentrasjoner av propranolol er forhøyet i kombinasjon med fluvoksamin, kan det være behov for reduksjon av propranololdosen.

Ved samtidig bruk av fluvoksamin og warfarin økte plasmakonsentrasjonen av warfarin signifikant og protrombintiden ble forlenget.

Tilfeller av økte bivirkninger

Isolerte tilfeller av hjertetoksisitet er rapportert når fluvoksamin ble gitt samtidig med tioridazin. Det er sannsynlig at plasmanivåer av koffein vil øke ved samtidig administrasjon med fluvoksamin. Pasienter som konsumerer store mengder koffein-holdige drikker bør derfor redusere inntaket når de behandles med fluvoksamin og koffein-relaterte bivirkninger (som tremor, hjertebank, kvalme, rastløshet og søvnproblemer) observeres.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, sildenafil (se også 4.4).

Fluvoksamin påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av digoksin.

Fluvoksamin påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av atenolol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Epidemiologiske data har antydnet at bruk av selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) i svangerskapet, særlig sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos den nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var ca. 5 tilfeller per 1000 svangerskap. I den generelle befolkningen oppstår 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Reproduksjonstoksistetsstudier hos dyr har vist behandlingsrelatert økning i embryotoksisitet (embryofoetal død, abnormalitet ved fosterets øyne). Relevans for mennesker er ukjent. Sikkerhetsmargin for reproduksjonstoksisk effekt er ikke kjent (se pkt. 5.3).

Fevarin bør ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med fluvoksamin.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se punkter 4.4, 4.8).

Isolerte tilfeller av abstinenssymptomer hos nyfødte barn er beskrevet etter bruk av fluvoksamin i siste del av svangerskapet.

Noen nyfødte opplever spise- og/eller pusteproblemer, kramper, ustabil temperatur, hypoglykemi, tremor, unormal muskelspenning, uro, cyanose, irritabilitet, letargi, søvnighet, oppkast, søvnproblemer og konstant gråt etter eksponering av SSRI-er i tredje trimester, og et forlenget sykehusopphold kan være påkrevet.

Amming

Fluvoksamin utskilles i morsmelk i små mengder, og skal derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

Reproduksjonstoksistetsstudier hos dyr har vist at Fevarin svekker fertilitet hos hanndyr og hunndyr. Sikkerhetsmarginen for denne effekten er ikke identifisert. Relevans for disse funnene for mennesker er ukjent (se pkt. 5.3).

Data fra dyrestudier har vist at fluvoksamin kan påvirke spermkvaliteten (se pkt. 5.3). Humane kasusrapporter for noen SSRI har vist at effekt på spermkvaliteten er reversibel. Innvirkning på menneskers fertilitet er ikke blitt observert så langt.

Fevarin anbefales ikke til pasienter som forsøker å bli gravide med mindre pasientens kliniske tilstand krever behandling med fluvoksamin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fluvoksamin inntil 150 mg har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke påvist å ha effekt på det psykomotoriske funksjonsnivået hos friske personer i

forbindelse med bilkjøring og betjening av maskiner. Imidlertid er døsigheit rapportert ved behandling med fluvoksamin. Det bør utvises forsiktighet inntil den individuelle responsen på preparatet er kjent.

4.8 Bivirkninger

Uønskede hendelser, observert i kliniske studier med frekvenser listet opp nedenfor, er ofte forbundet med sykdommen og er ikke nødvendigvis relatert til behandlingen.

Frekvensestimater: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA organklasse- system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Endokrine sykdommer					Hyperprolaktinemi, upassende antidiuretisk hormon sekresjon.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi				Hyponatremi, vektøkning, vektreduksjon
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjoner, forvirrings-tilstand, aggresjon	Mani		Selv mordstanker (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Uro, nervøsitet, engstelse, søvnløshet, søvnighet, tremor, hodepine, svimmelhet	Ekstra-pyramidale symptomer, ataksi	Krampe		Serotonergt syndrom, neuroleptisk malignt syndrom-lignende tilstander, parestesi, smaksforstyrrelse, og SIADH er rapportert (se også pkt. 4.4). Psykomotorisk rastløshet/akatisi (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer					Glaukom, mydriasis
Sykdommer i nyre og urinveier					Vannlatingslidelser (inkl. urin retensjon, urin inkontinens, pollakisuri, nokturni og enurese)
Hjertesykdommer	Palpitasjoner/takykardi				
Karsykdommer		Hypotensjon (ortostatisk)			Blødning (f.eks. gastrointestinal)

MedDRA organklasse- system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
					blødning, gynekologisk, blødning, ekchymose, purpura)
Gastrointestinale sykdommer	Mavesmerter, obstipasjon, diaré, munntørhet, dyspepsi, kvalme, oppkast				
Sykdommer i lever og galleveier			Unormal leverfunksjon		
Hud- og underhuds- sykdommer	Hyperhidrose, svetting	Overfølsomhets- reaksjoner i huden (inkl. angioødem, utslett, kløe)	Lysfølsomhet		Stevens- Johnsons syndrom***/ toksisk epidermal nekrolyse***, erythema multiforme***
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi			**Benbrudd
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Unormal (forsinket) ejakulasjon	Galaktoré		Anorgasmi, menstruasjons- forstyrrelser (f.eks. amenoré, hypomenoré, metroragi, menoragi), postpartumblødning ****.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Asteni, sykdomsfølelse				Abstinens- syndrom inkludert abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)

* Kvalme, noen ganger ledsaget av oppkast er den hyppigst observerte symptom assosiert med fluvoksamin behandling. Denne bivirkningen avtar vanligvis innen de to første ukene av behandlingen.

** Klasseeffekter: Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på pasienter 50 år og eldre, viser en økt risiko for benbrudd hos pasienter som fikk selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Mekanismen som fører til denne risikoen er ikke kjent.

*** Estimert frekvens av rapporterte bivirkninger etter markedsføring; ikke observert i placebokontrollerte kliniske studier

**** Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6).

Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med Fevarin-behandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Symptomer som er sett ved seponering av fluvoksaminbehandling

Seponering av fluvoksamin (spesielt brå seponering) fører ofte til seponeringsreaksjoner. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier, synsforstyrrelser og følelse av elektrisk støt), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), agitasjon og angst, irritabilitet, forvirring, følelsesmessig ustabilitet, kvalme og / eller oppkast, diaré, svetting, hjerterbank, hodepine og skjelving er de vanligst rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate og selvbegrensende, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og / eller langvarige. Det anbefales derfor en gradvis nedtrapping av dosen når fluvoksamin behandling ikke lenger er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

I en 10-ukers placebokontrollert studie hos barn og ungdom med tvangslidelse var hyppig rapporterte bivirkninger med høyere forekomst enn placebo: søvnløshet, asteni, agitasjon, hyperkinesi, søvnighet og dyspepsi. Alvorlige bivirkninger i denne studien omfattet agitasjon og hypomani. Kramper hos barn og ungdom er rapportert ved bruk utenom kliniske studier.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer inkluderer gastrointestinale plager (kvalme, oppkast og diaré), søvnighet og svimmelhet. Hjerterproblemer (takykardi, bradykardi, hypotensjon), forstyrrelser i leverfunksjon, krampe og koma er også rapportert.

Fluvoksamin har gode sikkerhetsmarginer med hensyn til overdosering. Etter introduksjon på markedet er det kun i meget sjeldne tilfeller rapportert dødsfall forårsaket kun av fluvoksamin. Høyeste dokumenterte doseinntak av fluvoksamin hos en pasient er 12 gram. Denne pasienten ble helt restituert. Det er av og til observert tilfeller av alvorlige komplikasjoner ved tilsiktet overdosering av fluvoksamin i kombinasjon med andre medikamenter.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot til fluvoksamin. I tilfeller av overdosering bør magen tømmes så raskt som mulig etter inntak av tabletter og symptomatisk behandling bør gis. Det anbefales også gjentatt behandling med medisinsk kull, fulgt av et osmotisk virkende laksantia ved behov. Vanndrivende behandling eller dialyse er sannsynligvis uten effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva, Selektiv serotoninreopptakshemmer

ATC kode: N06A B08

Virkningsmekanismen til fluvoksamin antas å være relatert til selektiv hemming av serotonin gjenopptak i hjernenevroner. Effekten på noradrenerge prosesser er minimal. I reseptorbindings-studier har man vist at fluvoksamin har ubetydelig bindingsevne til alfa-adrenerge, beta-adrenerge, histaminerger, muskarin-kolinerger, dopaminerger eller serotonerge reseptorer.

I en placebokontrollert studie hos 120 pasienter med tvangslidelse, i alderen 8 til 17 år, ble det sett en statistisk signifikant bedring i den totale populasjonen i favør av fluvoksamin ved 10 uker. En

ytterligere subgruppeanalyse viste bedring på C-YBOCS-skalaen hos barn mens ingen effekt ble sett hos ungdom. Gjennomsnittsdosen var henholdsvis 158 mg og 168 mg/døgn.

Dose-respons

Det er ikke gjort formelle kliniske dose-respons-studier på fluvoksamin. Det er imidlertid klinisk erfaring at opp-titrering av dosen kan være nyttig for noen pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluvoksamin absorberes fullstendig etter oral dose.

Maksimum plasmakonsentrasjoner sees etter 3-8 timer.

Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet er 53 %, på grunn av "first pass"-metabolisme.

Farmakokinetikken til fluvoksamin er ikke påvirket av samtidig matinntak.

Distribusjon

In vitro plasmaproteinbinding av fluvoksamin er 80 %. Distribusjonsvolumet hos mennesker er 25 l/kg.

Metabolisme

Fluvoksamin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Selv om CYP2D6 er hovedisoenzymet in vitro i metabolismen av fluvoksamin, er plasmakonsentrasjonen hos sene CYP2D6-metabolisører ikke mye høyere enn hos raske metabolisører.

Gjennomsnittlig plasmahalveringstid er omtrent 13-15 timer etter en dose, og noe lengre (17-22 timer) etter flere gjentatte doser. Stabil plasmakonsentrasjon ("steady-state") oppnås vanligvis etter 10-14 dager.

Fluvoksamin gjennomgår omfattende levertransformasjon, i hovedsak oksidativ demetylering til minst 9 metabolitter, som blir utskilt i urinen.

To av hovedmetabolittene viste ubetydelig farmakologisk aktivitet. De andre metabolittene forventes ikke å være aktive farmakologisk. Fluvoksamin er en potent hemmer av CYP1A2 og CYP2C19. En moderat hemming ble vist for CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4.

Fluvoksamin viser lineær enkeltdosefarmakokinetikk. "Steady state"-konsentrasjoner er høyere enn beregnet fra enkeltdosedata, og denne disproporsjonale økningen er mer uttalt ved høyere daglige doser.

Spesielle pasientgrupper

Farmakokinetikken til fluvoksamin er lik hos friske voksne, eldre pasienter og pasienter med nyresvikt. Metabolismen av fluvoksamin er redusert hos pasienter med leversykdom.

"Steady state" plasmakonsentrasjon av fluvoksamin var dobbelt så høy hos barn (6-11 år) sammenlignet med ungdom (12-17 år). Plasmakonsentrasjon hos ungdom var lik den hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av karsinogenitet eller mutagenitet.

Fertilitet og reproduksjonstoksisitet

Dyrestudier på fertilitet hos hann- og hunndyr har vist reduksjon av parringsytelsen, redusert spermtall og fruktbarhetsindeks og økt eggstokkvekt ved nivåer høyere enn ved human eksponering. Effektene ble observert ved eksponeringer > 2 ganger høyere enn eksponering ved maksimal terapeutisk dose. Ettersom det ikke er noen sikkerhetsmargin mellom eksponering ved NOAEL i reproduksjonsstudiene og eksponeringen ved maksimal terapeutisk dose, kan ikke en risiko for pasienter utelukkes.

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter har vist at fluvoksamin er embryotoksisk (økt embryoføtal død [resorpsjoner], økt abnormitet med fosterets øyne [foldet netthinne], redusert fostervekt og forsinket bendannelse). Virkningene på fostervekt og bendannelse er trolig sekundært til maternal toksisitet (redusert maternal kroppsvekt og økning i kroppsvekt).

I tillegg har det i pre- og postnatale studier blitt sett en økt forekomst av perinatal dødlighet hos avkommet.

Sikkerhetsmargin for reproduksjonstoksisitet er ukjent.

Fysisk og psykisk avhengighet

Potensialet for misbruk, toleranse og fysisk avhengighet har vært undersøkt i en primatmodell. Ingen holdepunkter for avhengighet ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol, maisstivelse, pregelatinisert stivelse, natriumstearyl fumarat, vannfri kolloidal silika, hypromellose, makrogol 6000, talkum, titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVdC-film dekket med Aluminiumsfolie.

Blisterpakning:

Fevarin 50 mg: 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 250 tabletter

Fevarin 100 mg: 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 og 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 00-7544

100 mg: 00-7553

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

50 mg: 07.08.1990/21.06.2009
100 mg: 19.09.1990/21.06.2009

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2022