

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAVERİN® 50 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fluvoksamin maleat, 50 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Oral uygulama için oval, bikonveks, beyaz renkte, bir yüzü düz, diğer yüzünde "FAVERİN" yazılı çentikli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Major depresif bozukluğun tedavisinde
- Obsesif-kompulsif bozuklukların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Depresyon tedavisinde:

Yetişkinler:

Tavsiye edilen doz günlük 100 mg'dır. Akşamları bir defada alınan 50 mg veya 100 mg'lık dozlar ile başlanmalıdır. Tedavinin başlamasından sonra 3-4 hafta içinde ve daha sonra klinik değerlendirmede ihtiyaç duyulması halinde doz gözden geçirilmeli ve ayarlanmalıdır. Daha yüksek dozlarda istenmeyen etki potansiyelinin artabilmesine rağmen, tavsiye edilen dozun birkaç hafta uygulanmasından sonra yetersiz yanıt alınması durumunda, bazı hastalarda günde maksimum 300 mg'a kadar kademeli olarak artırılan doz faydalı olabilir (bakınız bölüm 5.1). 150 mg'a kadar olan dozlar tercihen akşam olmak üzere tek doz halinde verilebilir. 150 mg'dan fazla olan toplam günlük dozun 2 veya 3'e bölünerek verilmesi tavsiye edilmektedir. Hastanın etkili en düşük dozu almasını sağlayacak şekilde bireysel doz ayarlamaları dikkatlice yapılmalıdır.

Depresyon hastaları, semptomlardan tamamen kurtulmaları için en az 6 ay olmak üzere yeterli bir süre boyunca tedavi edilmelidir.

Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde:

Yetişkinler:

Tavsiye edilen doz günlük 100-300 mg'dır. Başlangıç olarak günlük 50 mg'lık doz önerilir. Daha yüksek dozlarda istenmeyen etki potansiyelinin artabilmesine rağmen, tavsiye edilen dozun birkaç hafta verilmesinden sonra yetersiz yanıt alınması durumunda, bazı hastalarda günde maksimum 300 mg'a kadar kademeli olarak artırılan doz faydalı olabilir (bakınız bölüm 5.1). 150 mg'a kadar olan dozlar tercihen akşam olmak üzere tek doz halinde verilebilir. 150 mg'dan fazla olan toplam günlük dozun 2 veya 3'e bölünerek verilmesi tavsiye edilmektedir. Terapötik yanıt iyi ise, tedaviye hastaya göre ayarlanmış dozlarda devam edilebilir.

Obsesif kompulsif bozukluk durumunda FAVERİN® tedavisine ne kadar süreyle devam edileceği konusu sistematik olarak araştırılmamasına rağmen, hastalığın kronik niteliği nedeniyle yanıt alınan hastalarda tedaviye 10 haftadan daha sonra da devam edilmesi mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Hastanın etkili en düşük dozu almasını sağlayacak şekilde bireysel doz ayarlamaları dikkatlice yapılmalıdır. Düzenli aralarla tedaviye devam edip etmeme konusu değerlendirilmelidir. Bazı hekimler ilaç tedavisine iyi yanıt veren hastalarda, ilaç tedavisi ile birlikte bilişsel davranışçı psikoterapi yapılmasını gerekli bulmaktadır. Obsesif kompulsif bozuklukta uzun dönemli (24 haftadan fazla) etkililik kanıtlanmamıştır.

Fluvoksamin tedavisinin kesilmesiyle görülen kesilme semptomları:

Tedavi aniden kesilmemelidir. Fluvoksamin ile yapılan tedavi kesilirken, kesilme reaksiyonları riskinin azaltılması için en az bir veya iki haftalık bir dönem boyunca doz kademeli olarak azaltılmalıdır (bakınız bölüm 4.4 ve 4.8). Dozun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesinden sonra tolere edilemeyen semptomların ortaya çıkması halinde, daha önce uygulanan doza dönülmesi düşünülmelidir. Hekim daha sonra, daha kademeli olmak üzere dozu azaltmaya devam edebilir.

Uygulama şekli:

Tabletler çiğnenmeden bir miktar su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük dozlarda başlanmalı ve tedavi sırasında hastalar dikkatle izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Depresyon tedavisinde:

FAVERİN®, majör depresif bozukluğun tedavisinde 18 yaş altındaki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır. Pediyatrik majör depresif bozukluğun tedavisinde FAVERİN®, in etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir (bakınız bölüm 4.4).

Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde:

8 yaşın üzerindeki çocuklarda ve adolesanlarda, 10 hafta boyunca günde iki kez 100 mg'a kadar olan dozda veriler sınırlıdır. Başlangıç dozu günde 25 mg'dır. Etkili doza ulaşılan kadar, doz, hasta tarafından tolere edilebiliyorsa her 4-7 günde bir 25 mg'lık artışlarla artırılır. Çocuklardaki maksimum doz günde 200 mg'ı geçmemelidir (Daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). 50

mg'dan fazla toplam günlük dozun ikiye bölünerek verilmesi tavsiye edilmektedir. İkiye bölünen dozların eşit olmaması halinde, daha büyük olan doz yatmadan önce verilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda elde edilen veriler, normal günlük dozlarda, genç hastalara kıyasla klinik açıdan önemli farklılıkları işaret etmemektedir. Yine de, yaşlılarda yüksek dozlara geçiş daha yavaş olmalı ve dozlama her zaman dikkatle yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- FAVERİN® tabletin tizanidin ve monoaminoksidaz inhibitörü ilaçlarla (MAOI) birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- İrreversibl monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlarla yapılan bir tedavi kesildikten sonra FAVERİN® tedavisine başlamak için en az iki hafta geçmelidir.
Moklobemid ve linezolid gibi reversibl monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlarla yapılan bir tedavinin kesildiği günün ertesi günü FAVERİN® tedavisine başlanabilir.
Fluvoksamin ile birlikte linezolid verilmesi gereken istisnai durumlarda alınacak tedbirler için bölüm 4.4'e bakınız.
- FAVERİN® tedavisini keserek herhangi bir monoamin oksidaz inhibitörü ilaç tedavisine başlamak için en az bir hafta süre geçmelidir.
- FAVERİN® bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine veya etkin maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

"Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir."

"FAVERİN® yetişkinlerde depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılır. FAVERİN® majör depresif bozukluğun tedavisinde 18 yaş altındaki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır. FAVERİN® obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde 8 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır."

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme

Depresyonlu hastalarda, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihara ilişkin artmış bir risk söz konusudur (intihar-ilişkili davranışlar). Bu risk, hastalıkta önemli derecede bir düzelme oluşana kadar devam edebilir. Eğer tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha sonra bir gelişme gözlenmezse, iyileşme görülünceye kadar hasta yakından izlenmelidir. Klinik deneyimler genel olarak intihar riskinin, iyileşmenin erken safhalarında artabileceğini göstermektedir.

Fluvoksaminin reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlarda da intihara girişim riski artabilir. İntihar eğilimi ayrıca, majör depresif bozuklukla ilişkili olabilir. Bu nedenle, majör depresif

bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken alınan önlemler, diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastalar tedavi edilirken de alınmalıdır.

İntihar girişimi hikayesi bulunan hastaların veya önemli derecede intihar fikri taşıdığını gösteren kişilerin, tedavi başlamadan önce intihar düşüncesi veya girişimi açısından daha büyük bir risk altında oldukları bilinmektedir ve tedavi sırasında dikkatlice izlenmelidir.

Genç Yetişkinler (18-24 yaş arası)

Antidepresan ilaçların psikiyatrik rahatsızlığı olan yetişkin hastalarda kullanımına ilişkin plasebo-kontrollü klinik araştırmalara ait bir meta analiz, 25 yaşın altındaki hastalarda antidepresanlarla tedavinin, plasebo ile kıyaslandığında, intiharla ilişkili davranışlar açısından artmış bir risk taşıdığını göstermiştir.

Hastaların yakından izlenmesi ve özellikle yüksek risk altında olanların, özellikle tedavinin erken safhasında ve doz değişikliklerinden sonra ek bir ilaç tedavisi alması gereklidir.

Hastalar (ve hastaların bakımını yapanlar), klinik açıdan herhangi bir kötüleşme, intiharla ilgili davranış veya düşünceler ve davranışlardaki alışıldık olmayan değişikliklerin izlenmesi ve bu semptomların açığa çıkması durumunda acilen tıbbi destek almaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

FAVERİN® obsesif kompulsif bozukluk dışında, 18 yaş altındaki adolesanların ve çocukların tedavisinde kullanılmamalıdır. Yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda intihar ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşüncesi) ve düşmanlık duygusu (ağırlıklı olarak agresyon, muhalif davranışlar ve kızgınlık) antidepresanlarla tedavi edilenlerde, plasebo ile tedavi edilen adolesanlar ve çocuklardan daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Buna rağmen, klinik gereklilik olarak tedavi kararı alındığında, intihar semptomlarının ortaya çıkması açısından hasta dikkatle izlenmelidir.

Buna ek olarak, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme, olgunlaşma ve bilişsel davranış gelişimine ilişkin uzun dönemli güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda elde edilen veriler, normal günlük dozlarda, daha genç hastalara kıyasla klinik açıdan önemli farklılıkları işaret etmemektedir. Yine de, yaşlılarda yüksek dozlara geçiş daha yavaş olmalı ve dozlama her zaman dikkatle yapılmalıdır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye düşük dozda başlanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

Seyrek olarak FAVERİN® tedavisi sırasında karaciğer enzim düzeylerinde genellikle klinik belirtilerin eşlik ettiği bir yükselme görülebilir. Böyle durumlarda tedaviye son verilmelidir.

Fluvoksamin tedavisinin kesilmesiyle görülen kesilme semptomları

Tedavi, özellikle aniden kesildiğinde kesilme belirtileri yaygın şekilde görülür (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, fluvoksamin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %12'sinde tedavinin kesilmesiyle advers olay görülmüştür ve bu oran plasebo alan hastalarda görülen oran ile benzerdir. Kesilme semptomu riski, tedavinin süresi, dozu ve doz azaltma hızını da içeren bir çok faktöre bağlı olabilir.

Ürünün kullanımının sonlandırılması ile ilişkili en yaygın bildirilen semptomlar şunlardır: baş dönmesi, duyuşal bozukluklar (parestezi, görme bozuklukları ve elektrik şoku hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon, irritabilite, konfüzyon, duygusal instabilite, baş ağrısı, bulantı ve/veya kusma ve diyare, terleme ve palpasyon, tremor ve anksiyete (bkz. Bölüm 4.8).

Genellikle bu olaylar, hafif ila orta şiddetlidir, ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir. Bu reaksiyonlar, genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç günde ortaya çıkar, ancak kazara bir doz almayı unutan hastalarda bu türden semptomların ortaya çıktığı da çok nadiren bildirilmiştir.

Genellikle bu semptomlar, kendi kendini sınırlayan türdendir ve bazı hastalarda daha uzun olmasına (2-3 ay veya daha fazla) rağmen genellikle 2 hafta içinde düzelir. Bu nedenle, tedavi durdurulurken, hastanın ihtiyaçlarına göre, fluvoksaminin birkaç haftalık veya aylık bir süre boyunca kademeli olarak azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Psikiyatrik Bozukluklar

Fluvoksamin, mani/hipomani öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve manik faza giren her hastada kesilmelidir.

Akatizi/ psikomotor acelecilik

Fluvoksamin kullanımı, kişisel bir memnuniyetsizlik veya sıkıntı verici bir acelecilikle ve çoğu zaman oturamama veya ayakta duramamanın eşlik ettiği sürekli olarak hareket etme ihtiyacı ile karakterize olan akatizi gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Bu daha çok tedavinin ilk birkaç haftası içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu semptomların görüldüğü hastalarda dozun artırılması zarar verici olabilir.

Sinir sistemi bozuklukları

Hayvan çalışmalarında FAVERİN®'in pro-konvülsif özelliklerinin olmadığı görölse bile anamnezinde konvülsiyon hikayesi bulunan hastalara uygulanırken dikkatli olunması önerilir. FAVERİN®'i stabil olmayan epilepsi hastalarında kullanmaktan kaçınılmalı ve kontrol altındaki epilepsi hastaları dikkatle izlenmelidir. Eğer nöbetler oluşur veya nöbet sıklığında artış olursa FAVERİN® ile tedavi kesilmelidir.

Nadir durumlarda serotonin sendromu veya nöroleptik malign sendromu–benzer olaylar özellikle diğer serotonerjik ve/ veya nöroleptik ilaçlarla kombine verildiğinde FAVERİN® tedavisi ile birlikte rapor edilmiştir. Bu sendromlar potansiyel olarak hayat tehdit edici durumlarla sonuçlanabildiği gibi eğer bu tür olaylar (hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşam belirtilerinin olası hızlı dalgalanması ile otonomik instabilite, konfüzyon, irritabilite, delirium ve koma oluşturabilen aşırı ajitasyonu da içeren mental durum değişiklikleri gibi semptom kümesi ile karakterize) olursa FAVERİN® ile tedavi kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır.

İstisnai durumlarda, serotonin sendromu semptomlarının yakından izlenebilmesi ve yönetilebilmesinin yanı sıra kan basıncının izlenebilmesi kaydıyla fluvoksamin ile birlikte linezolid (reversibl, nispeten hafif, selektif olmayan MAOI olan bir antibiyotik) uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Semptomların görülmesi halinde, hekim, ajanlardan birini ya da her ikisini birden sonlandırmayı düşünmelidir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Diğer SSRI'larla tedavide de görüldüğü gibi, hiponatremi seyrek olarak rapor edilmekte ve FAVERİN® kesildiğinde bu durum düzelmektedir. Uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyon sendromu nedeniyle bazı vakaların olması muhtemeldir. Raporların büyük çoğunluğu yaşlı hastalara aittir.

Glisemik kontrol, özellikle tedavinin erken safhalarında bozulabilir (örneğin, hiperglisemi, hipoglisemi, glukoz toleransında azalma). Bilinen diyabet öyküsü olan hastalara FAVERİN® verildiğinde, anti-diyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Göz bozuklukları

Fluvoksamin gibi SSRI'lar ile ilişkili olarak midriyaz bildirilmiştir. Bu nedenle, intraoküler basıncı yüksek veya akut dar-açılı glokom riski taşıyan hastalara fluvoksamin reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Hematolojik bozukluklar

SSRI'ların kullanılması sırasında, gastrointestinal kanama, jinekolojik hemoraji ve diğer kutanöz veya mukoz kanama gibi hemorajik bozukluklar rapor edilmiştir. SSRI alan özellikle yaşlı hastalarda ve beraberinde, trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen (örn. atipik antipsikotikler ve fenotiazinler, çoğunlukla trisiklik antidepresanlar, aspirin, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar) veya kanama riskini artıran ilaçları kullanan hastalarda, kanama bozukluğu hikayesi olan ve kanamaya yatkınlık gösteren (örn.trombositopenisi veya pıhtılaşma bozukluğu olan) hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Kardiyak bozukluklar

FAVERİN® ile kombine edildiğinde artabilen terfenadin, astemizol veya sisaprid plazma konsantrasyonları QT uzaması/Torsade de Pointes'in oluşma riskini artırır. Bu nedenle, FAVERİN® bu ilaçlarla eş zamanlı olarak verilmemelidir.

Klinik deneyimin bulunmamasından dolayı, akut miyokard enfarktüsü sonrası özel dikkat gösterilmesi tavsiye edilir.

Elektrokonvülsif tedavi (ECT)

Fluvoksamin ve ECT' nin eşzamanlı uygulanmasına ilişkin klinik deneyim sınırlı olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Cinsel işlev bozukluğu

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Uzun süreli cinsel işlev bozukluklarında, SSRI kullanımının kesilmesine rağmen semptomların devam ettiğine dair raporlar mevcuttur.

CYP2C19 inhibisyonu

Klopidogrel, CYP2C19 vasıtasıyla aktif metabolitine kısmen metabolize edildiği için, bu enzimin aktivitesini inhibe eden fluvoksaminin kullanımının klopidogrel'in aktif metabolitinin ilaç seviyelerinde azalmaya yol açması beklenmektedir. Bu etkileşimin klinik anlamı tam olarak bilinmemektedir. Tedbir olarak, fluvoksaminin eşzamanlı kullanımı tercih edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Fluvoksaminin serotonerjik etkileri, diğer serotojenik ajanlarla (tramadol, triptanlar, linezolid, SSRI'lar ve St. John's Wort preparatları dahil) birlikte kullanıldığında artabilir. (Ayrıca bölüm 4.4'e bakınız).

Fluvoksamin, durumu ciddi olan, ilaca dirençli hastaların tedavisinde lityum ile birlikte kullanılmıştır. Ancak, lityum (ve ayrıca muhtemelen triptofan) fluvoksaminin serotonerjik etkilerini artırmaktadır. Bu nedenle kombinasyon tedavisi ilaç dirençli ağır depresif hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

Oral antikoagülanlar ve fluvoksamin uygulanan hastalarda, hemoraji riski artabilir ve bu nedenle bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Diğer psikotropik ilaçlarda olduğu gibi, hastalara fluvoksamin kullanımı esnasında alkol almaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Serotonin sendromu riski nedeniyle FAVERİN® linezolid dahil monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Fluvoksaminin diğer ilaçların oksidatif metabolizması üzerindeki etkisi

Fluvoksamin belirli sitokrom P450 izoenzimleri (CYP'ler) ile metabolize olan ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, CYP1A2 ve CYP2C19'da güçlü bir inhibisyon olduğu kanıtlanmıştır. CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 daha az inhibe edilmektedir. Bu izoenzimlerle büyük oranda metabolize olan ilaçlar FAVERİN® ile birlikte verildiğinde daha yavaş elimine edilir ve daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşabilir.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI), Selektif Serotonin /Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) grubu ilaçların, migren baş ağrısı olanlarda, 5-Hidroksitriptamin reseptör agonisti ile birlikte kullanımı serotonerjik sendroma neden olabilir.

Klopidogrel gibi yukarıda belirtilen CYP'lerle aktive edilen ön ilaçlar kullanıldığında, etkin maddenin/metabolitin plazma konsantrasyonları fluvoksamin ile birlikte uygulandıklarında daha düşük olabilir. Tedbir olarak, klopidogrel ve fluvoksaminin birlikte kullanımı tercih edilmemelidir.

Fluvoksamin ve bu ilaçların birlikte uygulandığı tedaviye ilgili doz aralığının alt sınırında başlanmalıdır veya doz bu şekilde ayarlanmalıdır. Birlikte uygulanan ilaçların plazma konsantrasyonları, etkileri ya da advers etkileri izlenmeli ve gerektiğinde dozajları azaltılmalıdır. Bu durum, özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar için geçerlidir.

Terapötik indeksi dar olan bileşikler

Fluvoksamin ile dar terapötik indeksli (takrin, teofilin, metadon, meksiletin, fenitoin, karbamazepin ve siklosporin gibi) ilaçların birlikte uygulanması durumunda, özellikle bu ilaçlar fluvoksaminin inhibe ettiği CYP'lerden biri ya da bunların kombinasyonu ile metabolize edildiğinde dikkatle izlenmeli ve gerekirse bu ilaçların doz ayarlaması yapılmalıdır.

Sitokrom P450 1A2 ile büyük oranda metabolize olan bu trisiklik antidepresanlar (örneğin, klomipramin, imipramin, amitriptilin) ve nöroleptiklerin (örneğin, klozapin ve olanzapin, ketiyapin) daha önceden stabil olan plazma seviyelerinde FAVERİN® ile birlikte verildiğinde artış bildirilmiştir. Eğer FAVERİN® ile tedaviye başlanıyorsa, bu ürünlerin dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

Oksidatif yolla metabolize olan benzodiazepinlerin (örneğin, triazolam, midazolam, alprazolam ve diazepam) plazma seviyelerinin, fluvoksamin ile birlikte uygulandığında artması beklenir. Bu benzodiazepinlerin dozu, fluvoksamin ile birlikte uygulama sırasında azaltılmalıdır.

FAVERİN® ile kombine kullanılıncı ropinirolün plazma konsantrasyonları artabilir ve bu doz aşımı riskini artırabilir. Bu nedenle, FAVERİN® tedavisi sırasında ve kesilmesinden sonra, ropinirolün dozunda takip ve azaltma gerekebilir.

Propranololün plazma konsantrasyonları, fluvoksamin ile kombinasyon halinde arttığı için, propranolol dozunun düşürülmesi gerekebilir.

Fluvoksamin ile birlikte uygulandığında, varfarinin plazma konsantrasyonları büyük ölçüde artış göstermiş ve protrombin süreleri uzamıştır.

Yan etki vakalarında artış

Fluvoksamin tiyoridazin ile birlikte kullanıldığında izole kardiyak toksisitesi vakaları bildirilmiştir.

Fluvoksamin ile birlikte eş zamanlı olarak verildiğinde kafein plazma seviyelerinin artması beklenir. Bu nedenle, yüksek oranda kafein içeren içecek tüketen hastalar FAVERİN® aldıkları zaman ve kafeinin istenmeyen etkileri (tremor, çarpıntı, bulantı, huzursuzluk, uykusuzluk gibi) gözlemlendiğinde bu içecekleri azaltılmalıdır.

Terfenadin, astemizol, sisaprid, sildenafil (ayrıca bakınız bölüm 4.4).

FAVERİN®, digoksinin plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir.

FAVERİN®, atenololün plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Epidemiolojik veriler, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) grubu ilaçların hamilelik süresince alımında, özellikle hamileliğin son dönemlerinde yeni doğanda dirençli pulmoner hipertansiyon riskini (PPHN) artırabileceğini göstermiştir. Risk, 1000 gebelikte yaklaşık 5 vaka olarak gözlenmiştir. Genel popülasyonda, 1000 gebelikte 1-2 PPHN vakası meydana gelmektedir.

Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, embriyotoksitede tedaviye bağlı artışlar ortaya koymuştur (embriyofetal ölüm, fetal göz anormallikleri). Bu bulgunun insanlar için

geçerliliği bilinmemektedir. Üreme toksisitesi için güvenlik payı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Hastanın klinik durumu, fluvoksamin tedavisini gerektirmedikçe gebelik sırasında fluvoksamin kullanılmamalıdır.

Gebeliğin son döneminde FAVERİN® kullanımı sonrasında yenidoğan bebeklerde ilaç kesilmesine bağlı belirtilere ilişkin izole vakalar tanımlanmıştır.

SSRI'lara üçüncü üç aylık dönemden sonra maruz kalan bazı yenidoğanlarda, beslenme ve/ veya solunum güçlükleri, nöbetler, ısı dengesizliği, hipoglisemi, tremor, anormal kas tonusu, sinirlilik, siyanoz, iritabilite, letarji, somnolans, kusma, uyumada güçlük ve sürekli ağlama gibi belirtiler görüldüğü bildirilmiş olup, bu gibi durumlarda daha uzun süreli hastane bakımı gerekebilmektedir.

Laktasyon

FAVERİN®, az miktarda anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle bu ilaç, emziren kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, fluvoksaminin erkek ve dişi fertilitasını bozduğunu göstermiştir. Bu etkinin güvenlik marjini tanımlanmamıştır. Bu bulgunun insanlar için geçerliliği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlardan elde edilen veriler, fluvoksaminin sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bazı SSRI'ları kullanan insanlardan alınan vaka raporları, sperm kalitesi üzerinde meydana gelen etkinin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir. Şu ana kadar insan fertilitesi üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Hastanın klinik durumu fluvoksamin tedavisini gerektirmedikçe gebe kalmayı planlayan hastalarda fluvoksamin kullanılmamalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

150 mg'a kadar FAVERİN®'in, araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur ya da etkisi önemsizdir. Sağlıklı gönüllülerde, araç ve makine kullanımına ilişkin psikomotor becerileri etkilemediği görülmüştür. Bununla birlikte, FAVERİN® ile tedavi sırasında uyku hali bildirilmiştir. Bu nedenle, ilaca bireysel cevap belirlenene kadar önlem alınması tavsiye edilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar sırasında görülen aşağıdaki istenmeyen olaylar çoğunlukla hastalıkla ilgilidir ve tedaviyle ilişkili olmayabilir.

Sıklık tahmini: Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDra sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Endokrin hastalıkları				Hiperprolaktinemi, Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			Hiponatremi, kilo alma, kilo verme
Psikiyatrik hastalıklar		Halüsinasyon, konfüzyonel durum, saldırganlık	Mani	İntihar düşüncesi (bkz. Bölüm 4.4)
Sinir sistemi hastalıkları	Ajitasyon, sinirlilik, endişe, insomnia, somnolans, tremor, baş ağrısı, baş dönmesi	Ekstrapiramidal bozukluk, ataksi	Konvülsiyon	Serotonin sendromu, nöroleptik malignant sendrom benzeri olaylar, parestezi, disguzi ve uygunsuz antidiüretik hormon salgı sendromu bildirilmiştir (ayrıca Bölüm 4.4.'e bakınız). Psikomotor huzursuzluk/akatizi (bkz. Bölüm 4.4)
Göz hastalıkları				Glokom, Midriyazis
Kardiyak hastalıklar	Çarpıntı/taşikardi			
Vasküler hastalıklar		(Ortostatik) hipotansiyon		Hemoraji (örneğin, gastrointestinal hemoraj, jinekolojik hemoraj, ekimoz, purpura)
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı, kabızlık, diyare, ağızda kuruluk, dispepsi, bulantı, kusma			
Hepato-bilier hastalıkları			Karaciğer fonksiyonların da anormallik	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Hiperhidrozis Terleme	Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjyonörotik ödem, döküntü,	Fotosensitivite reaksiyonu	

		kaşıntı dahil)		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji, miyalji		**Kemik kırıkları
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Miktürisyon bozukluğu (üriner retansiyon, üriner inkontinans, pollakiüri, nokturi ve enürez)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Anormal (gecikmiş) ejakülasyon	Galaktore	Anorgazmi, menstrüel bozukluklar (amenore, hipomenore, metroraji, menoraji)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni, malazi			Neonatal ilaç yoksunluğu sendromu dahil ilaç yoksunluğu sendromu (bkz. Bölüm 4.6)

*Bazen kusma ile birlikte baş dönmesi fluvoksamin tedavisi ile ilişkili olarak en sık gözlenen semptomdur. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde azalır.

** Sınıf etkileri: Başlıca 50 yaş ve üzeri hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar SSRI ve trisiklik antidepressan alan hastalarda kemiklerde kırık riskinin arttığını göstermektedir. Bu riske sebep olan mekanizma bilinmemektedir.

Fluvoksamin tedavisi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar düşüncesi ve intiharla ilişkili davranış vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Fluvoksamin tedavisinin kesilmesiyle görülen kesilme semptomları

Fluvoksamin ile yapılan tedavinin (özellikle aniden) kesilmesi, yaygın şekilde kesilme semptomlarına neden olmaktadır. Baş dönmesi, duyuşal bozukluklar (parestezi, görme bozuklukları ve elektrik şoku hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon ve anksiyete, irritabilite, konfüzyon, duyuşal instabilite, bulantı ve/veya kusma, diyare, terleme, palpasyon, baş ağrısı ve tremor en yaygın olarak bildirilen reaksiyonlardır. Genellikle bu olaylar, hafif ila orta şiddetlidir ve kendi kendini sınırlayan türdendir, ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir ve/veya uzun sürebilir. Bu nedenle fluvoksamin tedavisine artık ihtiyaç duyulmadığında, tedavi dozun azaltılması yoluyla kademeli olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) görülen çocuklar ve adolesanlar üzerinde yapılan 10 haftalık bir plasebo kontrollü çalışmada, insidansı plaseboya göre daha yüksek olan en sık bildirilen advers olaylar şunlardır: insomnia, asteni, ajitasyon, hiperkinezi, somnolans ve dispepsi. Bu çalışmada görülen ciddi advers olaylar şunlardır: ajitasyon ve hipomani. Klinik çalışmalar dışında kullanımda çocuklar ve adolesanlarda konvülziyon bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gözlenen Belirtiler

Doz aşımı halinde en sık olarak mide-bağırsak sistemiyle ilgili belirtiler (bulantı, kusma ve diyare) ile uykuya meyil ve baş dönmesi görülür. Kardiyak belirtiler (taşikardi, bradikardi, hipotansiyon), karaciğer fonksiyon bozuklukları, konvülsiyon ve koma da bildirilmiştir.

FAVERİN®, doz aşımında geniş güvenilirlik sınırına sahiptir. Pazara sunulmasından bu yana, tek başına FAVERİN®'in aşırı dozuna bağlı bildirilen ölümler çok az sayıdadır. Hasta tarafından alınmış olan ve belgelenen en yüksek FAVERİN® dozu 12 gramdır. Bu hasta, tamamen iyileşmiştir.

Zaman zaman, FAVERİN®'in bilerek diğer ilaçlarla kombinasyon halinde aşırı dozda alındığı durumlarda daha ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir.

Tedavi

FAVERİN®'e özgü bir antidot yoktur. Aşırı FAVERİN® alan hastaların midesi en kısa zamanda boşaltılarak belirtilere yönelik tedavi uygulanmalıdır. Eğer gerekli ise ozmotik laksatif ile birlikte, aktif karbon verilmesi de tavsiye edilir. Zorlu diürez veya diyalizin yararı olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörü
ATC Kodu: N06AB08

Fluvoksaminin etki mekanizmasının, beyin nöronlarındaki selektif serotonin geri alım inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Noradrenerjik süreçlerle etkileşim minimum seviyededir. Reseptör bağlanma çalışmaları, fluvoksaminin, alfa adrenerjik, beta adrenerjik, histaminerjik, muskarin kolinerjik, dopaminerjik ya da serotonerjik reseptörlere bağlanma yeteneğinin ihmal edilebilecek düzeyde az olduğunu göstermiştir.

8 ila 17 yaş arasındaki 120 OKB hastası ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 haftada fluvoksamin lehine toplam popülasyonda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Yapılan ilave alt grup analizinde, adolesanlarda herhangi bir etki görülmezken çocuklarda C-YBOCS değerlendirme skalasında bir iyileşme gösterilmiştir. Ortalama doz sırasıyla günde 158 mg ve 168 mg'dır.

Doz yanıtı

Fluvoksaminin doz yanıtının araştırıldığı herhangi bir resmi klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, klinik deneyime dayanılarak bazı hastalarda dozun artırılarak titre edilmesi faydalı olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

FAVERİN®, oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir. En yüksek plazma düzeylerine ilacın alınması ile birlikte 3–8 saat içinde ulaşılır. İlk geçiş metabolizması nedeniyle, ortalama mutlak biyoyararlanım % 53'dür.

FAVERİN®'in farmakokinetiği, eş zamanlı besin alımından etkilenmemektedir.

Dağılım:

FAVERİN®'in *in vitro* plazma proteinine bağlanma oranı % 80'dir. İnsanlardaki dağılım hacmi 25 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

FAVERİN®, yoğun şekilde karaciğerde metabolize olur. FAVERİN® metabolizmasında yer alan *in vitro* esas izoenzim CYP2D6 olmasına rağmen, CYP2D6 için yavaş metabolize edicilerle plazma konsantrasyonları, hızlı metabolize edicilerdekinden daha yüksek değildir.

FAVERİN®'in ortalama plazma yarılanma süresi, tek bir dozunun alınmasından sonra yaklaşık 13–15 saat, tekrarlayan dozlarından sonra ise biraz daha uzundur (17 – 22 saat). Sabit plazma seviyelerine genellikle 10–14 gün içerisinde ulaşılır.

Eliminasyon:

FAVERİN®, esas olarak oksidatif demetilasyonla yoğun hepatik transformasyona uğrar ve böbrekler yoluyla vücuttan atılan en az dokuz metabolit oluşur. En önemli iki metabolitinin farmakolojik etkinliği ihmal edilebilir düzeydedir ve diğer metabolitlerinin de farmakolojik açıdan etkili olması beklenmemektedir. FAVERİN®, CYP1A2 ve CYP2C19 üzerinde güçlü, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinde orta derecede inhibitör etkiye sahiptir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

FAVERİN® doğrusal tek doz farmakokinetiği sergiler. Kararlı hal konsantrasyonları, tek doz verilerine dayalı olarak hesaplananlardan daha fazladır ve bu orantısız artış daha yüksek günlük doz uygulandığında daha çok bildirilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

FAVERİN®'in farmakokinetiği, sağlıklı yetişkinler, yaşlı hastalar ve renal yetmezliği olan hastalarda benzerdir. FAVERİN® metabolizması, karaciğer hastalığı olan hastalarda bozulur.

FAVERİN®'in kararlı-hal plazma konsantrasyonlarının, çocuklarda (6-11 yaş) adolesanlara (12-17) göre iki kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Adolesanlardaki plazma konsantrasyonları, yetişkinlerdekine benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenite ve mutajenite

FAVERİN®'in karsinojenik veya mutajenik etkisi olduğuna dair herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

Fertilite ve üreme toksisitesi

Erkek ve dişi doğurganlığı üzerinde yapılan hayvan çalışmaları, insan maruziyetinden daha yüksek seviyelerde, çiftleşme performansının düştüğünü, sperm sayısı ve fertilite indeksinin azaldığını ve yumurtalık ağırlıklarının arttığını göstermiştir. Bu etkiler, maksimum tedavi dozunun iki katından fazla maruziyet durumlarında gözlenmiştir. Üreme çalışmalarında herhangi bir istenmeyen etki gözlenmeyen en yüksek doz ile maksimum tedavi dozundaki maruziyet arasında bir güvenilirlik marjı olmadığı için hastalara yönelik bir risk öngörülememektedir.

Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, fluvoksaminin embriyotoksik olduğunu göstermiştir (artan embriyofetal ölüm [resorpsiyon], artan fetal göz anormallikleri [katlanmış

retina], azalan fetal ağırlık ve gecikmiş kemikleşme). Fetal ağırlık ve kemikleşme üzerindeki etkiler muhtemelen maternal toksisiteye bağlıdır (azalan maternal vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı artışı).

Buna ilaveten doğum öncesi ve sonrası çalışmalarda perinatal yavru mortalitesinde artmış bir oran görülmüştür.

Üreme toksisitesi için güvenlik payı bilinmemektedir.

Fiziksel ve fizyolojik bağımlılık

Kötüye kullanma, tolerans ve fiziksel bağımlılık potansiyeli, insan dışında primat bir modelde çalışılmıştır. Bağımlılık olgusuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin Listesi

Çekirdek:

Mannitol
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Sodyum stearil fumarat
Susuz Koloidal Silika

Kaplama:

Metil hidroksi propil selüloz
Polietilenglikol 6000
Talk
Titanyum dioksit (E171) .

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik PVC/ PVDC/ Al folyo blisterde ambalajlanmaktadır.

6.6. Beşeri Tıbbi Üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.

Adresi : Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2, Kelif Plaza, 34768
Ümraniye –İstanbul

Telefon : 0216 636 06 00

Faks : 0216 692 10 66

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

199/ 26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

11.02.2002 /.....

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ