

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REVOXİN® 50 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Fluvoksamin maleat 50,00 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 1.80 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, bir yüzü düz diğer yüzü çentikli film kaplı tablet.

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 defa alınan 50 mg ya da 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 REVOXİN® 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:

REVOXİN® , majör depresif bozukluğun tedavisinde 18 yaş altındaki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır. Pediyatrik majör depresif bozukluğun tedavisinde fluvoksaminin 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 bakınız 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.

Geriyatrik 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

- REVOXİN® tabletin tizanidin ve monoaminoksidaz inhibitörü ilaçlarla (MAOI) birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

- İrreversible monoaminoksidaz inhibitörü ilaçlarla yapılan bir tedavi kesildikten sonra REVOXİN® tedavisine başlamak için en az iki hafta geçmelidir. Moklobemid gibi reversible monoaminoksidaz inhibitörü ilaçlarla yapılan bir tedavinin kesildiği günün ertesi günü REVOXİN® tedavisine başlanabilir.
- REVOXİN® tedavisini keserek herhangi bir monoaminoksidaz inhibitörü ilaç tedavisine başlamak için en az bir hafta süre geçmelidir.
- REVOXİN® 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/azatılma 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."

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. 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 göstermiş.

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 hasta bakıcıları), klinik açıdan herhangi bir kötüleşme, intiharla ilgili davranış veya düşünceler ve davranışlardaki alışıldık olmayan değişikliklerin izlenmesi ve bu semptomların açığa çıkması durumunda acilen medikal destek almaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

REVOXİN® obsesif kompulsif bozukluk dışında, 18 yaş altındaki adolesanlarda 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 kırgınlık) antidepresanlarla tedavi edilenlerde, plasebo ile tedavi edilen adolesanlar ve çocuklardan daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Buna rağmen, klinik gereklilik olarak tedavi kararı alındığında, hasta, intihar semptomlarının ortaya çıkması açısından dikkatle izlenmelidir.

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

Geriyatrik 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 REVOXİN® 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 (bakınız bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, fluvoksamin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %12'sinde tedavinin kesilmesiyle advers olay gerçekleşmiştir ve bu plasebo alan hastalarda görülen oran ile benzerdir. Kesilme semptomu riski, tedavinin süresi, dozu ve doz azaltma hızını da içeren bir çok faktöre bağlı olabilir.

Baş dönmesi, duyuusal bozukluklar (parestezi, görme bozuklukları ve elektrik şoku hissi dahil), uyku bozuklukları (insomni ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon ve anksiyete, irritabilite, konfüzyon, duyuusal instabilite, bulantı ve/veya kusma ve diyare, terleme ve palpasyon, baş ağrısı ve tremor en yaygın olarak bildirilen reaksiyonlardır. Genellikle bu semptomlar, 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 (bakınız 'Fluvoksamin tedavisinin kesilmesiyle görülen kesilme semptomları', 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 fluvoksaminin pro-konvülsif özelliklerinin olmadığı görülse bile anamnezinde konvülsiyon hikayesi bulunan hastalara uygulanırken dikkatli olunması önerilir. REVOXİN®'i stabil olmayan epilepsi hastalarında kullanmaktan kaçınılmalı ve kontrol altındaki epilepsi hastaları dikkatle izlenmelidir. Eğer nöbetler oluşur veya nöbet sıklığında artış olursa REVOXİN® ile tedavi kesilmelidir.

Nadir durumlarda serotonin sendromu veya nöroleptik malign sendromu–benzer olaylar özellikle diğer serotonerjik ve/ veya nöroleptik ilaçlarla kombine verildiğinde fluvoksamin 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, iritabilite, delirium ve koma oluşturabilen aşırı ajitasyonu da içeren mental durum değişiklikleri gibi semptom kümesi ile karakterize) olursa REVOXİN® ile tedavi kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Diğer SSRI'larla tedavide de görüldüğü gibi, hiponatremi nadir olarak rapor edilmekte ve bu durum fluvoksamin kesildiğinde düzelmektedir. Bazı vakaların uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyon sendromu nedeniyle 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 REVOXİN® verildiğinde, anti-diyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Fluvoksamin tedavisi sırasında en sık gözlenen belirti bazen kusmanın da eşlik edebildiği bulantıdır. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde giderek azalır.

Göz bozuklukları

Fluvoksamin gibi SSRI' lar ile ilişkili olarak midriyazis 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 antidepressanlar, aspirin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) veya kanama riskini artıran ilaçları kullanan hastalarda, kanama bozukluğu hikayesi olan ve kanamaya yatkınlık gösteren (örn.trombositopenisi veya pıhtılaşma bozukluğu olanlarda) hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Kardiyak bozukluklar

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

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

Elektrokonvülfif tedavi (ECT)

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

Bu ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

REVOXİN®, monoaminoksidaz inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (ayrıca bakınız Bölüm 4.3).

Fluvoksamin, CYP1A2' nin güçlü bir inhibitörü olup, CYP2C ve CYP3A4 ise fluvoksamin ile daha az oranda inhibe edilmektedir. Bu izoenzimlerle büyük oranda metabolize olan ilaçlar

REVOXİN® ile birlikte verildiğinde daha yavaş elimine edilir ve daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşabilir. Bu durum özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar için önemlidir. Hastalar dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde bu ilaçların doz ayarlaması yapılmalıdır.

Fluvoksaminin, CYP2D6 üzerinde marjinal inhibitör etkileri vardır ve oksidatif olmayan metabolizmayı veya renal atılımı etkilemediği görülmektedir.

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.

CYP1A2

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

Fluvoksamin ve CYP1A2 ile metabolize olan dar terapötik indeksli (takrin, teofilin, metadon, meksiletin, gibi) ilaçların birlikte uygulanması durumunda, hastalar dikkatle izlenmeli ve gerekirse bu ilaçların doz ayarlaması yapılmalıdır.

Fluvoksamin, tioridazin ile kombine edildiğinde, izole kardiyak toksisite vakaları bildirilmiştir.

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

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

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

CYP2C

Fluvoksamin ve CYP2C ile metabolize olan terapötik indeksi dar ilaçlar (örneğin fenitoin) birlikte uygulandığında hastalar dikkatli şekilde izlenmeli ve gerektiğinde bu ilaçların doz ayarlaması yapılmalıdır.

Varfarin

Fluvoksamin ile verildiğinde, varfarin plazma konsantrasyonları önemli derecede artar ve protrombin zamanı uzar.

Varfarinin metabolizmasında yer alan sitokrom P-450 izozimleri, 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, ve 3A4'ü içerir. 2C9 muhtemelen, varfarinin *in vivo* antikoagülan aktivitesini düzenleyen insan karaciğerindeki P-450' nin temel formudur.

CYP3A4

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

Fluvoksamin ve CYP3A4 ile metabolize olan terapötik indeksi dar ilaçlar (örneğin karbamazepin ve siklosporin) birlikte uygulandığında hastalar dikkatli şekilde izlenmeli ve gerektiğinde bu ilaçların doz ayarlaması yapılmalıdır.

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.

Glukronidasyon

Fluvoksamin digoksinin plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir.

Renal atılım

Fluvoksamin, atenololün plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

REVOXİN®'in serotonerjik etkileri, diğer serotonerjik ajanlar (triptanlar, SSRI' ler ve St. John Wort karışımları dahil olmak üzere) ile kombinasyon halinde kullanıldığında artabilmektedir (ayrıca bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fluvoksamin ilaca dirençli ağır hastaların tedavisinde lityum ile kombinasyon halinde kullanılmıştır. Ancak, lityum (ve muhtamelen triptofan da) fluvoksaminin serotonerjik etkilerini arttırmaktadır. Kombinasyon, ilaca karşı dirençli ağır depresyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Oral antikoagülanlar ve REVOXİN® alan hastalarda, hemoraji riski artabilir ve bu nedenle bu hastalar yakın şekilde izlenmelidir.

Diğer psikotropik ilaçlar ile olduğu gibi, REVOXİN® alınırken hastaların alkolden uzak durması tavsiye edilmektedir.

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, embriyotoksistide tedaviye bağlı artışlar ortaya koymuştur (embriyofetal ölüm, fetal göz anormallikleri). Bu bulgunun insanlar için geçerliliği bilinmemektedir. Bu etkiler, insanlardaki terapötik dozların iki katı düzeyindeki maruziyetlerde gözlenmiştir.

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

Gebeliğin son döneminde fluvoksamin 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 güçlüğü, nöbetler, ısı dengesizliği, hipoglisemi, tremor, anormal kas tonusu, sinirlilik, siyanoz, irritabilite, letarji, somnolans, kusma, uyumada güçlük ve sürekli ağlama gibi belirtiler görüldüğü bildirilmiş olup, bu gibi durumlarda daha uzun süreli hastane bakımı gerekebilmektedir.

Laktasyon dönemi

Fluvoksamin az miktarlarda 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 güvenlilik marjini tanımlanmamıştır. Bu bulgunun insanlar için geçerliliği bilinmemektedir (bakınız bölüm 5.3).

Hayvanlardan elde edilen veriler, fluvoksaminin sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir (bakınız 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 fluvoksaminin, araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur ya da etkisi önemsizdir. Sağlıklı gönüllülerde, araç ve makine kullanımına ilişkin psikomotor becerileri etkilemediği görülmüştür. Bununla birlikte, fluvoksamin ile tedavi sırasında uyku hali

bildirilmiştir. Bu nedenle, ilaca bireysel cevap belirlenene kadar önlem alınması tavsiye edilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkileri

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

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

MedDra sistem organ sınıfı	Yaygın $\geq 1/100, < 1/10$	Yaygın olmayan $\geq 1/1.000, < 1/100$	Seyrek $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$	Çok seyrek $< 1/10.000$ izole bildirimler dahil
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				
Endokrin hastalıklar				
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			
Psikiyatrik hastalıklar		Halüsinasyon, konfüzyonel aşama	Mani	
Sinir sistemi hastalıkları	Ajitasyon, sinirlilik, endişe, insomni, somnia, tremor, baş ağrısı, baş dönmesi	Ekstrapiramidal bozukluk, ataksi	Konvülsiyon	
Kardiyak hastalıkları	Çarpıntı/ taşikardi			
Vasküler hastalıklar		(Ortostatik) hipotansiyon		
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı, kabızlık, diyare, ağızda			

	kuruluk, dispepsi, bulantı, kusma			
Hepato-bilier hastalıklar			Karaciğer fonksiyonlarında anormallik	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Hiperhidrozis Terleme	Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjyonörotik ödem, döküntü, kaşıntı dahil)	Fotosensitivite reaksiyonu	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji, miyalji		
Böbrek ve idrar hastalıkları				
Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları		Anormal (gecikmiş) ejakülasyon	Galaktore	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni, malazi			

Klinik çalışmalar sırasında bildirilen bu yan etkilere ek olarak, fluvoksaminin pazarlama sonrası kullanımı sırasında spontan olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Kesin bir sıklık verilemediği için ‘bilinmeyen’ olarak sınıflandırılmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Hemoraji (örn. gastrointestinal hemoraji, ekimoz, purpura)

Endokrin hastalıklar: Hiperprolaktinemi, antidiüretik hormon salınımı bozukluğu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Hiponatremi, kilo artışı, kilo kaybı

Sinir sistemi hastalıkları: Serotonin sendromu, nöroleptik malign sendromu-benzeri olaylar, parestezi, disguzi ve SIADH (Uygunsuz ADH Salınımı Sendromu) bildirilmiştir (ayrıca bakınız bölüm 4.4).

Göz hastalıkları: Midriyazis

Böbrek ve idrar hastalıkları: Miksiyon bozuklukları (üriner retansiyon, üriner inkontinans, pollaküri, noktüri ve enürezis gibi)

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları: Anorgazmi, menstrüel bozukluklar (amenore, hipomenore, metroraji, menoraji gibi)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Neonatal ilaç kesilme sendromu da dahil olmak üzere ilaç kesilme sendromu (bakınız bölüm 4.6)

Psikomotor huzursuzluk/akatizi (bakınız bölüm 4.4)

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

OKB'li çocuklar ve ergenlerde yapılan 10 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, plaseboya göre daha yüksek oranda, sıklıkla rapor edilen advers olaylar şunlar olmuştur: insomni, asteni, ajitasyon, hiperkinezi, somnolans ve dispepsi. Bu çalışmadaki ciddi advers olaylar ajitasyon ve hipomaniyi içermektedir. Klinik çalışmalar dışındaki kullanımı sırasında çocuklarda ve ergenlerde konvülsiyon rapor edilmiştir.

Fluvoksamin tedavisinin kesilmesiyle görülen kesilme semptomları

Fluvoksamin ile yapılan tedavinin (özellikle aniden) kesilmesi, yaygın şekilde kesilme semptomlarına neden olmaktadır. Baş dönmesi, duysal bozukluklar (parestezi, görme bozuklukları ve elektrik şoku hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon ve anksiyete, irritabilite, konfüzyon, duygusal 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 dozunun azaltılması yoluyla kademeli olarak kesilmelidir (bakınız bölüm 4.2 ve 4.4).

Sınıf etkileri: Başlıca 50 yaş ve üzeri hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar SSRI ve trisiklik antidepresan alan hastalarda kemik kırıkları riskinin arttığını göstermektedir. Bu riske sebep olan mekanizma bilinmemektedir.

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gözlenen Belirtiler

Doz aşımı halinde en sık olarak mide-barsak 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.

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

Zaman zaman, fluvoksaminin bilerek diğer ilaçlarla kombinasyon halinde aşırı dozda alındığı durumlarda daha ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir.

Tedavi

REVOXİN®'e özel bir antidot yoktur. Aşırı fluvoksamin alan hastaların midesi en kısa zamanda boşaltılarak belirtilere yönelik tedavi uygulanmalıdır. Eğer gerekli ise ozmotik laksatif ile birlikte, hastaya birkaç kez aktif karbon verilmesi de tavsiye edilir. Zorlu diürez ve diyaliz faydası söz konusu 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 prosesler ile 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

Absorbsiyon:

Fluvoksamin 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.

Fluvoksaminin farmakokinetiği, eş zamanlı besin alımından etkilenmemektedir.

Dağılım:

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

Metabolizma:

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

Fluvoksaminin 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.

Atılım:

Fluvoksamin 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. Fluvoksamin CYP1A2 üzerinde güçlü, CYP2C ve CYP3A4 üzerinde orta derecede inhibitör etkiye sahiptir; CYP2D6 üzerinde ise yalnızca marjinal inhibitör etki gösterir.

Fluvoksamin doğrusal tek-doz farmakokinetiği göstermektedir. Kararlı-hal konsantrasyonları, tek-doz verilerinden hesaplanandan daha fazladır ve daha yüksek günlük dozlarda orantısız olarak daha fazladır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Fluvoksaminin farmakokinetiği, sağlıklı yetişkinler, yaşlı hastalar ve renal yetmezliği olan hastalarda benzerdir. Fluvoksamin metabolizması, karaciğer hastalığı olan hastalarda bozulur.

Fluvoksaminin 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 güvenlilik verileri

Karsinogenezis ve mutajenezis

Fluvoksaminin karsinogenik 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 fertilité indeksinin azaldığını ve yumurtalık ağırlıklarının arttığını göstermiştir.

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.

Bu etkiler, insanlardaki terapötik dozların iki katı düzeyindeki maruziyetlerde gözlenmiştir.

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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek:

Mannitol
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Sodyum stearil fumarat
Kolloidal silikon dioksit

Kaplama:

Metil hidroksipropil selüloz
Poliäten glikol 6000
Talk
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film tabletlik PVC/PVDC Alu 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Doğan Araslı Cad. No:219

34510 Esenyurt/İSTANBUL

Tel: 0212 620 28 50

Faks: 0212 596 20 65

8. RUHSAT NUMARASI

218/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 13.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ