

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fevarin, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fevarin, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 50 mg või 100 mg fluvoksamiinmaleaati.
INN. *Fluvoxaminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Fevarin 50 mg:

Ümar kaksikkumer poolitusjoonega valge kuni valkjas õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on mõlemal pool poolitusjoont märgistus "291".

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Fevarin 100 mg:

Ovaalne kaksikkumer poolitusjoonega valge kuni valkjas õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on mõlemal pool poolitusjoont märgistus "313".

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

Obsessiiv-kompulsiivne häire.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Depressioon.

Soovitatav algannus on 50 või 100 mg manustatuna üksikannusena öhtul. Soovitatav on annust suurendada järk-järgult kuni efektiivse annuse saavutamiseni. Tavaline efektiivne annus on 100 mg ööpäevas ning see peab olema kohandatud vastavalt individuaalsele ravivastusele. Antud on annuseid kuni 300 mg ööpäevas. Suurem kui 150 mg annus ööpäevas tuleb anda 2...3 eraldi annusena.

Vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) konsensusväitele, peab depressioonivastane ravi kestma vähemalt 6 kuud pärast depressiooniepisoodi taandumist.

Depressiooni taaspuhkemise vältimiseks soovitatakse kasutada fluvoksamiini fikseeritud üksikannust 100 mg ööpäevas.

Lapsed ja noorukid

Fevarin'i ei soovitata kasutada väljendunud depressiivse episoodi raviks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta. Fevarin'i ohutuse ja efektiivsuse andmed väljendunud depressiivse episoodi raviks lastel puuduvad (vt lõik 4.4).

Obsessiiv-kompulsiivsne häire

Täiskasvanud

Soovitav algannus on 50 mg ööpäevas 3...4 päeva jooksul. Efektiivne annus on tavaliselt vahemikus 100...300 mg ööpäevas. Annust tuleb suurendada järk-järgult kuni saavutatakse efektiivne annus. Maksimaalne annus on 300 mg ööpäevas.

Annused: kuni 150 mg võib manustada üksikannusena, eelistatult öhtul. Rohkem kui 150 mg suurune ööpäevane koguanus soovitatakse anda 2...3 eraldi annusena.

Kui saavutatakse hea ravitulemus, võib ravi jätkata individuaalselt kohandatud annustes. Kui 10 nädala jooksul ei ole paranemist märgata, tuleb fluvoksamiinravi vajadus ümber hinnata. Kuna fluvoksamiinravi kestuse kohta ei ole tehtud süstemaatilisi uuringuid ja obsessiiv-kompulsiivne häire on kroonilist laadi haigus, siis on mõttekas ravi jätkata pärast 10. ravinädalat nendel haigetel, kelle jaoks ravi on osutunud efektiivseks. Raviannust tuleb kohandada ettevaatlikult, lähtudes individuaalsetest vajadustest, et hoida ravi väikseima efektiivse annuse juures. Ravi vajalikkust tuleks regulaarsete ajavahemike järel uuesti hinnata. Mõned klinitsistid soovitavad haigetel, kellel ravi on olnud efektiivne, rakendada samaaegselt ka psühhoteraapiat.

Lapsed ja noorukid

Algannus alates 8-aastastel lastel ja noorukitel on 25 mg ööpäevas, eelistatult võetuna enne magama minekut. Kuni efektiivse annuse saavutamiseni ja vastavalt taluvusele võib annust suurendada 25 mg kaupa iga 4...7 päeva järel. Efektiivne annus asub tavaliselt vahemikus 50 mg kuni 200 mg ööpäevas. Maksimaalne annus lastel ei tohi ületada 200 mg ööpäevas. Ööpäevane annus üle 50 mg on soovitatav manustada kahe eraldi annusena. Kui jagatud annused ei ole võrdsed, tuleb suurem annus manustada enne magama minekut.

Fluvoksamiinravi katkestamisel esinevad ärajätunähud

Ravi järsku lõpetamist tuleb vältida. Fluksoamiinravi lõpetamisel tuleb annust vähemalt ühe või kahe nädala jooksul järk-järgult vähendada, et vähendada ärajätunähtude tekkeriski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt avalduvad talumatud nähud, tuleb vajadusel naasta eelnevalt määratud annuse juurde. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, ent veelgi väiksemate järkudega.

Maksa- või neerupuudulikkus

Maksa- või neerupuudulikkuse korral tuleb ravi fluvoksamiiniga alustada väikeste annustega, patsiente hoolikalt jälgides.

Manustamisviis

Fluksoamiini tabletid tuleb koos veega ilma närimata alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Fevarin'i ei tohi manustada samaaegselt tisanidiini ja monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Fluvoksamiinravi tohib alustada:

- kaks nädalat pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga või
- järgmisel päeval pärast pöörduva toimega MAO inhibiitori (nt moklobemiid, linesoliid) kasutamise lõpetamist.

Fluvoksamiinravi katkestamisel tohib MAO inhibiitorit manustada alles ühe nädala pärast.

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite)

suurenenud ohuga. See risk püsib kuni märgatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmnedagi esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedagi.

Muud psühhiaatrilised häired, mille raviks fluvoksamiini määratakse, võivad samuti olla seotud suitsiidiga seotud juhtude suurenenud riskiga. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psühhiaatriliste häiretega patsientide ravimisel neid hoolikalt jälgida.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või -katteks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelevalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel.

Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise, suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ja ebataavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Lapsed

Fluvoksamiini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel, välja arvatud obsessiiv-kompulsiivse häirega patsientide ravimisel. Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata fluvoksamiini kasutada lastel depressiooni raviks. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupid võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida.

Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusalast teavet ravimi pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvule, ealisele küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

Noored täiskasvanud (18...24-aastased)

Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Eakad Andmed eakate patsientide kohta ei viita kliiniliselt olulistele keskmise päevase annuse erinevustele võrreldes nooremate täiskasvanutega. Kuid eakatel tuleb annust suurendada aeglasemalt ning olla annustamisel ettevaatlik.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Fluvoksamiini kasutamisel on täheldatud seost akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivne ebamugav või häiriv rahutus ning vajadus liikuda, sageli kaasub võimetus rahulikult istuda või seista. Tõenäoliselt tekib see ravi esimestel nädalatel. Patsientidele, kellel tekivad sellised sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Neeru- ja maksakahjustus

Maksa- ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleb alustada ravi väikeste annustega ning patsiente hoolikalt jälgida.

Harva võib seoses fluvoksamiinraviga suurenedagi maksaensüümide aktiivsus, millega tavaliselt kaasnevad kliinilised sümptomid. Sel juhul tuleb ravi katkestada.

Närvisüsteemi häired

Kuigi fluvoksamiin loomkatsetes ei tõsta krambivalmidust, tuleb krambianamneesiga patsientide puhul ravimi manustamisel olla ettevaatlik. Fluvoksamiinravi tuleb vältida ebastabiilse epilepsia puhul

ning kontrollitud epilepsiaga patsiente hoolikalt jälgida. Fluvoksamiinravi tuleb lõpetada, kui ilmnevad krampid või suureneb krampide esinemissagedus.

Harvadel juhtudel on seoses fluvoksamiinraviga tekkinud serotoniinisündroom või maliigse neuroleptilise sündroomi laadsed seisundid, eriti juhtudel, kui fluvoksamiini on manustatud koos mõne teise serotoniinergilise ja/või neuroleptilise ravimiga. Et need sündroomid võivad viia potentsiaalselt eluohtlike seisunditeni, peab fluvoksamiinravi selliste sümptomite ilmnemisel lõpetama (iseloomulikud tunnused: hüpertermia, rigiidsus, müokloonus, vegetatiivne ebastabiilsus koos eluliste näitajate võimalike kiirete kõikumistega, vaimse seisundi muutused, sh segasus, ärrituvus, äärmuslik agiteeritus, mis võib progresseeruda deliiriumi ja koomani), ja alustama toetava sümptomaatilise raviga.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Nagu teiste SSRI-de puhul, on hüponatreemiat esinenud harva ning see möödub fluvoksamiinravi katkestamisel. Mõnedel juhtudel oli põhjuseks antidiureetilise hormooni väärsécrtsiooni sündroom (SIADH). Enamik juhtumeid oli seotud vanemas eas patsientidega.

Veresuhkrutaseme kontroll võib olla häiritud (nt hüperglükeemia, hüpoglükeemia, langenud glükoositaluvus), eriti ravi varases järgus. Kui fluvoksamiini antakse patsientidele, kellel on teadaolevalt anamneesis suhkurtõbi, võib olla vajalik diabeedivastaste ravimite annuse korrigeerimine.

Kõige sagedasem fluvoksamiinraviga seotud sümptom on iiveldus, millega mõnikord kaasneb oksendamine. See kõrvaltoime taandub tavaliselt paari esimese ravinädala jooksul.

Silma kahjustused

Seoses SSRI-dega nagu fluvoksamiin on esinenud müdriaasi. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik fluvoksamiini määramisel patsientidele, kellel on silma siserõhk suurenenud või kellel on risk ägeda kitsanurga glaukoomi tekkeks.

Hematoloogilised häired

SSRI-de puhul on esinenud naha veritsushäireid, nt ekhümoos ja purpur, samuti muid veritsushäireid nagu seedetrakti veritsus või günekoloogiline verejooks. SSRI-sid võtvate patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, seda eriti eakate patsientide ja samaaegselt trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid (nt atüüpilised antipsühhootilised ravimid ja fenotiasiini derivaadid, enamus TTA-sid, atsetüülsalitsüülhape, MSPVAd) või veritsusriski suurendavaid ravimeid võtvatel patsientidel kui ka patsientide, kellel on esinenud veritsushäireid või veritsust soodustavate teguritega (trombotsütopeenia või vere hüübimishäired) patsientide ravimisel.

Südame häired

Manustamisel koos fluvoksamiiniga võib tõusta terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi plasmatase, mis tõstab QT-aja pikenemise ja *torsade de pointes*'i tekkeriski. Seetõttu ei tohi fluvoksamiini nende ravimitega samaaegselt manustada.

Fluvoksamiin võib põhjustada kliiniliselt ebaolulist südame löögisageduse aeglustumist (2...6 lööki/min).

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu on soovitatav eriline ettevaatus pärast ägedat südamelihase infarkti.

Elektrišokkravi

Samaaegse fluvoksamiini manustamise ja elektrišokkravi teostamise kohta on andmed piiratud, mistõttu tuleb olla ettevaatlik.

Ärajäturreaktsioonid

Kuigi olemasolevad prekliinilised ja kliinilised andmed ei viita, et fluvoksamiinravi põhjustab sõltuvust, võivad ravi katkestamisel esineda ärajäturreaktsioonid. Seoses ravi katkestamisega kõige sagedamini esinenud sümptomite hulka kuuluvad: pearinglus, tundlikkushäired (sh paresteesia,

nägemishäired ja elektrilöögi tunne), unehäired (sh insomniat ja väljendunud unenäod), agiteeritus, ärritatavus, segasus, emotsionaalne ebastabiilsus, peavalu, iiveldus ja/või oksendamine, kõhulahtisus, higistamine, palpitatsioonid, treemor ja ärevus (vt lõik 4.8). Üldiselt on need sümptomid kerged või mõõdukad ning taanduvad iseenesest; samas mõnedel patsientidel võivad olla tõsised ja/või kauakestvad. Tavaliselt esinevad need esimeste päevade jooksul pärast ravi katkestamist. Seetõttu on soovitatav ravi katkestamisel fluvoksamiini annust vähendada järk-järgult vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

Mania/hüpomania

Fluvoksamiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis mania/hüpomania. Fluvoksamiinravi tuleb katkestada ükskõik millisel patsientidel, kellel algab maniaepisood.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid

Fluvoksamiini ei tohi kasutada samaaegselt MAO inhibiitoritega, sh linesoliidiga, serotoniinisündroomi tekkeriski tõttu (vt lõik 4.3).

Fluvoksamiini toime teiste ravimite oksüdatiivsele metabolismile

Fluvoksamiin võib pärssida teatud tsütokroom P450 isoensüümide (CYP-id) poolt metaboliseeritavate ravimite metabolismi. *in vitro* ja *in vivo* uuringutes on näidatud tugevat CYP1A2 ja CYP2C19 inhibeerimist. CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibeeritakse vähemal määral. Ravimid, mida metaboliseeritakse suurel määral nende isoensüümide poolt, elimineeruvad aeglasemalt ning nende plasmataseme võib tõusta, kui neid manustatakse koos fluvoksamiiniga. Fluvoksamiini ja nende ravimite samaaegset ravi tuleb alustada või kohandada nende annustamisvahemiku madalamas osas. Samaaegselt manustatavate ravimite plasmataseme, toimet ning nõrvaltoimeid tuleb jälgida ning vajadusel annust vähendada. See on eriti oluline kitsa terapeutilise indeksiga ravimite puhul.

Kitsa terapeutilise indeksiga ravimid

Fluvoksamiini ja kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt takriin, teofülliin, metadoon, meksiletiin, fenütoiin, karbamasepiin ja tsüklosporiin) koosmanustamist tuleb hoolikalt jälgida kuna need ravimid metaboliseeritakse ainult ühe või mitme CYP-i poolt, mida fluvoksamiin inhibeerib. Vajadusel tuleb nende ravimite annuseid kohandada.

Tritsüklilised antidepressandid ja neuroleptikumid

Manustamisel koos fluvoksamiiniga on esinenud peamiselt tsütokroom P450 1A2 kaudu metaboliseeruvate tritsükliliste antidepressantide (nt klomipramiin, imipramiin, amitriptüliin) ja neuroleptikumide (nt klosapiin, olansapiin, kvetiapiin) eelnevalt stabiilse plasmataseme tõusu. Fluvoksamiinravi alustamisel tuleb kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

Bensodiasepiinid

Osüdatiivselt metaboliseeritavate bensodiasepiinide (nt triasolaam, midasolaam, alprasolaam ja diasepaam) plasmataseme väärtused võivad manustamisel koos fluvoksamiiniga tõusta. Fluvoksamiiniga samaaegsel manustamisel tuleb nende bensodiasepiinide annuseid vähendada.

Plasmataseme tõus

Ropinirooli plasmataseme võib kombinatsioonis fluvoksamiiniga tõusta, suurendades seega üleannustamise ohtu, nõudes jälgimist ja ropinirooli annustamisskeemi korrigeerimist fluvoksamiinravi ajal ja pärast selle lõppu. Kuna propanolooli plasmataseme tõuseb, kui seda manustada kombinatsioonis fluvoksamiiniga, võib olla vajalik vähendada propanolooli annust.

Manustamisel koos fluvoksamiiniga tõusis varfariini plasmataseme oluliselt ja protrombiiniaeg pikenes.

Sagenenud kõrvaltoimed

Fluvoksamiiniga manustamisel koos tioridasiiniga on esinenud üksikuid kardiotoksilisuse juhtumeid.

Kofeiini plasmataseme võib fluvoksamiini samaaegsel manustamisel tõusta. Seetõttu peaksid suurtes

hulkades kofeiini sisaldavaid jooke tarbivad patsiendid vähendama nende tarbimist fluvoksamiini kasutamise ajal ja kui ilmnevad kofeiini kõrvaltoimed (treemor, südamepekslemine, iiveldus, rahutus, unetus).

Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, sildenafil (vt lõik 4.4).

Glükuronidatsioon

Fluvoksamiin ei mõjuta digoksiini plasmataset.

Renaalne ekskretsioon

Fluvoksamiin ei mõjuta atenolooli plasmataset.

Farmakodünaamilised koostoimed

Fluvoksamiini serotoniinergilised toimed võivad tugevneda, manustades seda kombinatsioonis teiste serotoniinergiliste ainetega (sh triptaanid, tramadool, SSRI-d ja liht-naistepuna preparaadid) (vt lõik 4.4).

Fluvoksamiini on kasutatud kombinatsioonis liitiumiga raskete, ravimresistentsete haigete ravis. Liitium (ja võimalikult ka trüptofaan) suurendab fluvoksamiini serotoniinergilist toimet. Seega tuleb kahe aine kombinatsiooni kasutada ettevaatusega, raske, ravimresistentse depressiooniga patsientidel.

Patsientidel, kes saavad üheaegselt suukaudseid antikoagulante ja fluvoksamiini, võib tõusta hemorraagiaste oht ning neid patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida.

Nagu teiste psühhotroopsete ravimite puhul, tuleb patsientidel soovitada hoiduda alkoholi tarvitamisest fluvoksamiinravi ajal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epidemioloogiliste andmete põhjal võib eeldada, et selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d) kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse lõpus, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) tekkeriski vastündinutel. Jälgitud riski juhte 1000 raseduse kohta oli 5. Üldises populatsioonis esineb 1...2 PPHN juhtu 1000 raseduse kohta.

Fluvoksamiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui kliiniline seisund vajab ravi fluvoksamiiniga.

Üksikjuhtudel on vastündinutel kirjeldatud ärajätunähte kui fluvoksamiini kasutati raseduse lõpus.

Mõnel vastündinul, kes oli raseduse kolmanda trimestri jooksul eksponeeritud SSRI-dele, on esinenud toitumis- ja hingamisraskusi, krampe, ebastabiilset kehatemperatuuri, hüpoglükeemiat, värinaid, ebanormaalset lihaspinget, närvilisust, tsüanoosi, somnolentsust, oksendamist, magamisraskusi ja pidevat nutmist ning nad võivad vajada pikaajalist hospitaliseerimist.

Imetamine

Fluvoksamiin eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rinnaga toitvad naised seda ravimit kasutada.

Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud loomadel on näidanud fluvoksamiini kahjulikku toimet isaste ja emaste isendite viljakusele. Nende tulemuste mõju inimestele ei ole teada (vt lõik 5.3).

Loomkatsete andmed näitavad, et fluvoksamiin võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Mõned SSRI-de kõrvaltoimete teatised inimestelt on näidanud, et sperma kvaliteedi muutus on pöörduv. Siiani ei ole täheldatud toimet inimese fertiilsusele.

Fluvoksamiini ei tohi kasutada patsientidel, kes üritavad rasestuda välja arvatud juhul kui patsiendi kliiniline seisund vajab ravi fluvoksamiiniga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fluvoksamiinil annuses kuni 150 mg ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. See annus ei mõjutanud autojuhtimise ja masinate käsitsemisega seotud psühhomotoorseid võimeid tervetel vabatahtlikel. Siiski on fluvoksamiinravi ajal täheldatud unisust. Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik kuni ravimi individuaalne mõju on kindlaks tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevalt on esinemissageduse järgi reastatud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed, mis sageli on seotud põhihaigusega ega oma kindlat seost raviga.

Esinemissagedust on hinnatud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Endokriinsüsteemi häired				Hüperprolaktineemia, antidiureetilise hormooni väärsekretsioon.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia			Hüponatreemia, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.
Psühhiaatrilised häired		Hallutsinatsioonid, segasusseisund.	Mania	Suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine.
Närvisüsteemi häired	Agiteeritus, rahutus, ärevus, unetus, somnolentsus, treemor, peavalu, pearinglus.	Ekstrapüramidaalhäire, ataksia.	Krambid	Serotoniinisündroom, maligne neuroleptilise sündroomi laadsed seisundid, akatiisia, psühhomotoorne rahutus, paresteesia, düsgeusia.
Silma kahjustused				Glaukoom, müdriaas.
Südame häired	Palpitatsioonid/ tahhükardia			
Vaskulaarsed häired		(Ortostaatiline) hüpotensioon		Hemorraagia (nt seedetrakti verejooks, günekoloogiline verejooks, ekhümoos, purpur).
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, düspepsia, iiveldus,			

	oksendamine.			
Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni häired	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Hüperhidroos.	Naha ülilitundlikkus-reaktsioonid (sh angioneurootiline ödeem, lööve, sügelus).	Valgustundlikkus-reaktsioon	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia, müalgia.		* Luumurrud
Neerude ja kuseteede häired				Urineerimishäired (sh kusepeetus, kusepidamatus, pollakisuuria, nüktuuria, enurees)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Ejakulatsiooni häired (sh hilinenud ejakulatsioon)	Galaktorröa	Anorgasmia, menstruaaltsüklihäired (nt amenorröa, hüpomenorröa, metrorraagia, menorraagia)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, halb enesetunne.			Ravimi võõrutussündroom, sh vastasündinute ravimi võõrutussündroom.

* Epidemioloogilised uuringud, kus osalesid peamiselt 50-aastased ja vanemad patsiendid, on näidanud SSRI-sid ja TTA-sid võtvatel patsientidel luumurdude tekkeriski suurenemist. Riski tekkemehhanism ei ole teada.

Fluvoksamiinravi katkestamisel esinevad ärajätunähud

Fluvoksamiinravi katkestamine (eriti järsk) võib põhjustada ärajätunähtude teket. Seetõttu on vajalik ravi katkestamisel fluvoksamiini annust vähendada järk-järgult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Ühes 10-nädalases platseebo-kontrolliga uuringus OKH-ga lastel ja noorukitel täheldati sageli järgmisi kõrvaltoimeid, mille esinõrgeus oli suurem kui platseebo korral: insomnia, asteenia, agiteeritus, hüperkineesia, somnolentsus ja düspepsia. Selles uuringus esinesid järgmised tõsised kõrvaltoimed: agiteeritus ja hüpomania. Väljaspool kliinilisi uuringuid on täheldatud lastel ja noorukitel krampe.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Sümptomid hõlmavad seedetrakti vaevusi (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus), unisust ja peeringlust. On kirjeldatud ka kardiaalseid sümptomeid (tahhükardia, bradükardia, hüpotensioon), maksafunktsiooni häireid, krampe, koomat.

Fluvoksamiinil on üleannustamise korral laiad ohutuspiirid. Turustamisjärgselt on fluvoksamiini üleannustamisest tingitud surmajuhtumeid esinenud üliharva. Suurim dokumenteeritud haige poolt sisse võetud fluvoksamiini annus on olnud 12 g. See patsient täielikult paranes. Üksikjuhtudel on kirjeldatud raskemaid tüsistusi fluvoksamiini sihilikul üleannustamisel koos teiste ravimitega.

Ravi

Spetsiifilist antidooti fluvoksamiinile pole. Üleannustamise korral tuleb võimalikult ruttu pärast tablettide neelamist teha maoloputus ja rakendada sümptomaatilist ravi. Samuti soovitatakse korduvalt kasutada aktiivsütt, vajadusel koos osmootsete lahtistitega. Forsseeritud diureesi või dialüüsi rakendamine tulemusi ei anna.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutilinerühm: antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, ATC-kood: N06AB08

Fluvoksamiini toimemehhanism arvatakse olevat seotud serotoniini selektiivse tagasihaarde inhibeerimisega aju närvirakkudes. Noradrenergiliste protsessidega seostumine on minimaalne. Retseptori sidumisuuringud on näidanud, et fluvoksamiin on *in vitro* ja *in vivo* tugev serotoniini tagasihaarde inhibiitor ning tal on minimaalne afiinsus serotoniini retseptori alatüüpide suhtes. Võime seostuda alfa-adrenergiliste, beeta-adrenergiliste, histamiinergiliste, muskarinergiliste, kolinergiliste või dopamiinergiliste retseptoritega on kaduvväike.

Fluvoksamiinil on suur afiinsus sigma-1 retseptorite suhtes, kus ta terapeutilistel annustel toimib agonistina.

Platseebo-kontrollitud uuringus 120 OKH-ga patsiendiga vanuses 8...17 aastat täheldati 10-ndal nädalal statistiliselt märkimisväärset paranemist kogu populatsiooni lõikes fluvoksamiini kasuks. Edasine alarühmade analüüs näitas laste C-YBOCS skaala paranemist, kusjuures noorukitel toimet ei tuvastatud. Keskmise annus oli vastavalt 158 mg ja 168 mg ööpäevas.

Annuse ravivastus

Kliinilisi uuringuid uurimaks fluvoksamiini annuse ravivastust ei ole läbi viidud. Vaatamata sellele on kliiniline kogemus annuse ülespoole tiitrimisel kasuks mõnede patsientide puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub fluvoksamiin täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...8 tunni jooksul pärast manustamist. Keskmise absoluutne biosaadavus on 53%, metabolismi tõttu esmasel maksapassaažil.

Koos toiduga manustamine ei mõjuta Fevarin'i farmakokineetikat.

Jaotumine

Fluvoksamiini seostumine plasmavalkudega *in vitro* on 80%. Jaotusmaht inimesel on 25 l/kg.

Biotransformatsioon

Fluvoksamiin metaboliseerub suurel määral maksas. Kuigi *in vitro* osaleb fluvoksamiini metabolismis peamiselt isoensüüm CYP2D6, ei ole plasmatasemed nõrkadel CYP2D6 metaboliseerijatel oluliselt kõrgemad kui tugevatel CYP2D6 metaboliseerijatel.

Keskmine plasma poolväärtusaeg pärast ühekordset manustamist on 13...15 tundi ja pikeneb kergelt (17...22 tundi) korduval manustamisel, püsikontsentratsioon plasmas saabub tavaliselt 10...14 päeva jooksul.

Fluvoksamiin metaboliseerub maksas põhiliselt oksüdatiivse demetüleerumise teel vähemalt üheksaks metaboliidiks, mis erituvad neerude kaudu. Kahe peamise metaboliidi farmakoloogiline aktiivsus on kaduvväike. Ülejäänud metaboliitidel ei eeldata farmakoloogilist aktiivsust. Fluvoksamiin on CYP1A2 ja CYP2C19 tugev inhibiitor. Mõõdukas inhibiitor CYP2C9, CYP2D6 ning CYP3A4 suhtes.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Fluvoksamiini üksikannuse farmakokineetika on lineaarne. Püsikontsentratsioonid on kõrgemad kui üksikannuse põhjal saadud arvutuslikud tulemused ning ebaproportsionaalselt kõrgemad suuremate päevaste annuste korral.

Patsientide erigrupid

Fluvoksamiini farmakokineetika on sarnane tervetel täiskasvanutel, vanemaealistel ja neerupuudulikkusega patsientidel. Maksahaigustega patsientidel on fluvoksamiini metabolism häiritud.

Fluvoksamiini plasmataseme püsiväärtused olid lastel (vanuses 6...11 aastat) 2 korda kõrgemad kui noorukitel (vanuses 12...17 aastat). Noorukitel olid plasmatasemed sarnased täiskasvanutele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees ja mutogenees

Fluvoksamiinil ei ole leitud kartsinogeenseid või mutageenseid omadusi.

Viljakus ja reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooniuringud loomadel on näidanud fluvoksamiini kahjulikku toimet viljakusele, embrüofetaalsete surmade sagenemist ning loote massi vähenemist. Toimeid täheldati ekspositsiooni juures, mis ületab ekspositsiooni inimestel terapeutilise annuse juures kahekordselt. Lisaks täheldati pre- ja postnataalsetes uuringutes järglaste perinataalse suremuse suurenenemist.

Fertiilsuse loomkatsed näitasid paaritumisvõime vähenemist, vähenenud spermatoosidide arvu ja kõrgemat fertiilsuse indeksit kui inimestel.

Füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus

Fluvoksamiini võimet tekitada väärkasutamist, tolerantsust ja füüsilist sõltuvust on uuritud mitte-inim primaatidel. Tõendeid sõltuvuse ilmingutest ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

mannitool

maisitärklis

preželatiniseeritud tärklis

naatriumstearüülfumaraat

veevaba kolloidne ränidioksiid

Polümeerkate:

hüpromelloos
polüetüleenglükool 6000
talk
titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 30, 50 või 60 tabletti (50 mg) ja 30 või 50 tabletti (100 mg) PVC/PVDC-alumiinium blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Fevarin 50 mg tabletid: 242098
Fevarin 100 mg tabletid: 241998

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.12.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015