

Biyoyararlanım Dosyası : Fluvoksamin

Nurşin GÖNÜL*, Rahmiye ERTAN**, Oya BOZDAĞ-DÜNDAR**

Biyoyararlanım Dosyası : Fluvoksamin

Özet : Fluvoksamin, serotoninin geri alınımını spesifik olarak inhibe eden ve arilalkil ketonların 2-aminoetiloksimerleri olarak adlandırılan yeni geliştirilmiş ikinci kuşak antidepresan bileşik serisinden bir ilaçtır. Genellikle depresyon, obsesif-kompulsif ve panik gibi psikiyatrik bozukluklarda, agresyon ve travma sonrası stres halinde, bulimiyada ve güncel olarak alkol ve ilaç bağımlılığında kullanılmaktadır. Bu makalede, fluvoksaminin fizikokimyasal özellikleri, miktar tayini yöntemleri, farmakokimyasal özellikleri, farmakokinetiği, biyoyararlanımı ve ilaç etkileşimleri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler : Fluvoksamin, fluvoksamin maleat, antidepresan, farmakokinetik, biyoyararlanım.

Received : 27.04.2000

Revised : 23.06.2000

Accepted : 04.07.2000

Bioavailabilty File : Fluvoxamine

Summary : Fluvoxamine, which specifically inhibits the serotonin reuptake, is an antidepressant compound from the series of 2-aminoethyloximethers of arylalkylketones, which is a newly developed and second generation antidepressant class. It is used in the treatment of psychiatric disorders such as depression, obsessive-compulsive and panic; aggression and posttraumatic stress disorders, bulimia and recently alcohol and drug abuse. In this article, the physicochemical properties, assay methods, pharmacological properties, pharmacokinetics and bioavailability of fluvoxamine and drug interactions are outlined.

Keywords : Fluvoxamine, fluvoxamine maleate, antidepressant, pharmacokinetics, bioavailability.

GİRİŞ

Depresif hastalıkların gelişmesinde serotonin (5-hidroksitriptamin) (5HT) metabolizmasındaki bozukluğun en önemli faktör olduğu, son yıllarda yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir¹. Fluvoksamin (FLU), 5HT'in geri alınımını spesifik olarak inhibe eden yeni geliştirilmiş¹⁻⁵, ikinci kuşak antidepresan bir bileşiktir^{3,6,7}. Depresif semptomları gidermesi, 5HT'in, kan plateletleri ve beyin sinaptozomları tarafından geri alınımını selektif olarak inhibe etme özelliğine bağlanmaktadır. FLU, 5HT reseptörlerini bloke etmez^{1-3,7}. FLU, birincil olarak karaciğerde oksidasyon yoluyla elimine edilir ve sitokrom P-450

enzim sisteminden (CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 ve CYP3A4) CYP1A2'nin çok güçlü bir inhibitörüdür^{1,8,9}.

Antikolinergik yan etkilerinin diğer antidepresanlara göre daha az oluşu^{2,3,10-12}, prokonvulsif potensinin olmayışı^{2,13}, yüksek dozda bile kardiyotoksisite göstermeyişi^{2-4,12,14} ve yaşlılarda doz ayarı gerektirmemesi^{2,3,15,16} gibi nedenlerden dolayı diğer antidepresanlara alternatif bir ilaç olarak değerlendirilmektedir.

FLU benzeri yeni moleküllere ulaşabilmek üzere yaptığımız çalışmalar sonucunda elde ettiğimiz

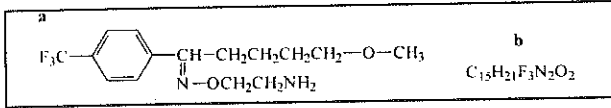
* Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan, Ankara

** Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan, Ankara

° Correspondence

"asetofenon" ve "haloperidol" yapılarının oksimetre türevleri arasında üç yeni bileşiğin "behavioral despair test" taramaları ile FLU'den daha etkili olduğu saptanmıştır¹⁷.

Arilalkil ketonların 2-aminoetiloksimerleri olarak adlandırılan yeni geliştirilmiş antidepresan ilaç serisinin bir üyesi olan FLU, moleküler yapı olarak trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlardan farklıdır. Kimyasal olarak 5-Metoksi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanon O-(2-aminoetil)oksim; 5-metoksi-4-(trifluorometil) valerofenon (E)-O-(2-amino etil)-oksım yapısındadır (Şekil 1)^{7,18-20}. Duphar tarafından 1971'de ilk kez sentezi yapılmış ve te-



Şekil 1: Fluvoksaminin moleküler yapısı. a: açık formülü, b: kapalı formülü^{7,18-20}.

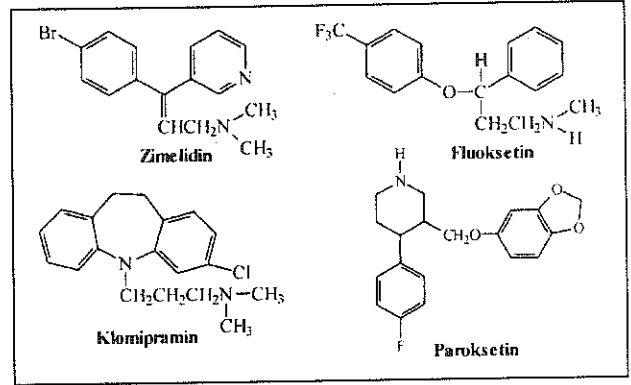
davide ilk kez 1983'de İsviçre'de kullanılmıştır^{4,7}. Bugün dünyada 80'e yakın ülkede kullanılmaktadır^{3,4,7}.

Lokal iritasyon özelliği nedeniyle parenteral preparatı yoktur^{7,21}. Çeşitli ülkelerin ilaç piyasasında Faverin, Fevarin, Avoxin, Floxyfral, Dumirox, Maveral, Luvox adlı oral müstahzarları bulunmaktadır^{18,22,23}. Türk ilaç piyasasında ise yalnızca 50 ve 100 mg FLU maleat içeren film tablet formunda olan Faverin (Eczacibaşı) adlı müstahzar bulunmaktadır^{19,22}.

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

FLU, farmasötik ilaç şekli içinde maleat tuzu halinde yer alır. FLU'in molekül ağırlığı 318.35, maleat tuzununki ise 434.4 olarak verilmektedir^{4,18,23}. Beyaz, kokusuz ve kristal bir toz olup lokal iritandır⁷. FLU maleatin ergime noktası 120-121.5 °C'dir¹⁸. Suda çözünür, etanol ve kloroformda kolay çözünür, dietileterde ise pratik olarak çözünmez⁴.

FLU, molekül yapısında taşıdığı halojen süstitüenti nedeniyle molekül yapılarında yine halojen içeren trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar ile ortak, fakat gerçekte farklı moleküler yapıya sahiptir (Şekil 2)^{2,4}.

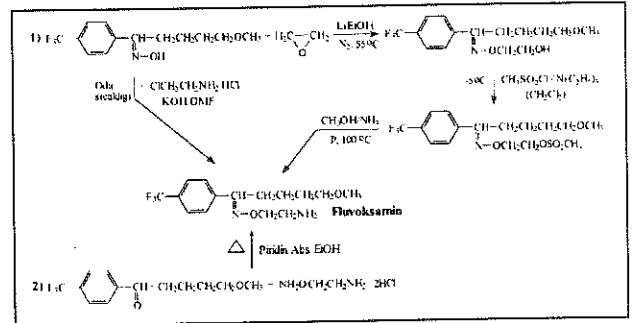


Şekil 2. Bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri^{2,4}.

Sentezi

FLU'in sentezi iki şekilde gerçekleştirilmiştir^{24,25}: (1) arilalkil keton grubunun 2-aminoetiloksiamin dihidroklorür ile kenetlenmesi; (2) arilalkil keton grubunun oksimi hazırlandıktan sonra 2-aminoetiloksimer yapısının oluşturulması.

Şekil 3'de FLU'in sentezi denklemlerle verilmiştir.



Şekil 3: Fluvoksaminin sentezi^{24,25}.

Ayrıca (O-Metil-¹¹C) FLU da sentez edilerek, insan beyinde Pozitron Emisyon Tomografik (PET) inceleme için radyoaktif olarak yararlanılmıştır²⁶.

MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

FLU maleat tabletlerinde, polarografik yöntemle "Differential pulse (DP) ve Superimposed Amplitude Pulse (SIAP)" uygulamalarının FLU tayininde güvenilir, hızlı ve pratik sonuçlar verdiği bildirilmiştir²⁷.

FLU maleatın ve tabletlerinin UV-, VIS-Spektrofotometrik ve yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemleri ile kantitatif miktar tayinlerinin % 100'e yakın geri kazanma ve sırası ile

1.14, 1.06, 0.30 bağıl standart sapma ile gerçekleştirildiği bildirilmiştir²⁸.

Literatürde, insan ve hayvan plazmasında veya serumunda FLU miktar tayini için gaz kromatografisi^{29,30}, fluorimetri²⁹ ve (HPLC)³⁰⁻³³ yöntemleri verilmektedir. De Bree ve Kaal tarafından geliştirilen gaz kromatografisinin ilave ekstraksiyonlar nedeniyle zaman alıcı bir yöntem olduğu kaydedilmektedir³⁰.

Fluorimetrik yöntem, Schweitzer ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş basit bir yöntem olup, FLU türevlerinin oluşturulmasına, bunların fluoresanslarının ölçülmesine ve kolonda tutulma süresine dayanır. Bu süre, FLU için 34.5 dakika ve kloro analogu klovoksamın için 31.5 dakika olarak saptanmıştır. Ancak bunlar rutin bir analiz için uzun sürelerdir. Tayin limiti (duyarlılığı) 25 ng/mL olup, bu limit farmakokinetik çalışmalar için yeterli bulunmamaktadır. Doğrusallık sınırı 0-200 ng/mL olarak bildirilmektedir²⁹.

Doğrudan HPLC yöntemi, De Jong tarafından geliştirilmiş olup, zaman alıcı ve tayin limiti plazma çalışmaları için yeterli olmayan bir yöntemdir^{29,30}.

Hızlı HPLC yöntemi ise Meersch-Mougeot ve Diquet tarafından geliştirilmiş olup, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalarda FLU'in rutin miktar tayini için yeterli bulunmuştur. Tayin, 254 nm dalga boyunda yapıldığında, yöntemin duyarlılığı 0.5 ng/mL, rutin analiz sırasında 2 ng/mL olarak saptanmıştır. Terapötik dozlarda kana geçen miktar 50 ng/mL'den daha yüksek olduğundan FLU'in rutin miktar tayini için önerilmekte ve doğrusallık sınırı 2-400 ng/mL olarak verilmektedir³⁰.

Otomatik kolon değiştirme HPLC yöntemi ise Härtter ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. FLU'in bir saatten daha kısa bir süre içinde insan serum veya plazmasında yapılacak rutin tayinine imkan verdiği bildirilmektedir. Duyarlılık alt limiti ~10 µg/L (32 nmol/L) ve doğrusallık sınırı 0-1000 µg/L (3160 nmol/L) olarak bulunmuştur³¹.

Kolon sıvı kromatografisi ile de FLU'in analiz edilebileceği kayıtlıdır³⁴.

Birçok ilaç etken maddesi gibi FLU'in kapiller zon elektroforez "Capillary zone electrophoresis (CZE)"

yöntemi ile de analizlenebileceği görülmektedir³⁵.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

FLU, SSS nöronlarında 5HT'in geri alınımını seçici olarak inhibe etme özelliğine bağlı olarak antidepresan etkinlik gösterir. Antiserotonin aktivitesinin olmadığı belirtilmiştir^{2,3,5,36}.

Depresyonun yanısıra obsesif-kompulsif ve panik gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda ciddi sosyal fobi (sosyal anksiyete rahatsızlığı) tedavisinde, bulimiyada, alkol ve ilaç bağımlılığında, agresyon (davranış bozukluğu) ve travma sonrası stres gibi rahatsızlıklarda etkilidir^{3,6,7,37-39}.

Ayrıca son zamanlarda obesite tedavisinde kombine anoreksiyon ilaç uygulama klinik araştırmalarında, fentermine ilave olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) arasında FLU-maleat (Luvox)'ın da yer aldığı ve başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir⁴⁰.

Yan etkileri

FLU genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaçtır⁴¹. Kardiyotoksik ve prokonvulsif etkilerinin olmadığı, ağız kuruluğu, terleme ve anormal beslenme gibi antikolinergik yan etkilerinin klasik trisiklik antidepresanlardan daha az olduğu belirtilmektedir^{2,12,19}. Nitekim SSRI ve trisiklik antidepresan bileşiklerle yapılan bir meta-analiz sonucuna göre trisiklik antidepresanlardan sadece amitriptilin SSRI'nden daha etkili görülmele beraber SSRI'nin de daha iyi tolere edilebilme avantajı görülmüştür⁴². FLU'in oral alınışından sonra, bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal yan etkilere rastlanabilir. İlaç uygulamasının ilk sekiz günü içinde bulantı ve/veya kusma, uykusuzluk gözlenmesi tedavinin kesilme nedenidir, ancak bu tür tedaviyi kesme durumunu diğer antidepresanlardan daha azdır^{2,3,7,11}. Baş ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, kan şekeri düzeyinde olası değişiklikler, hipotansiyon, sedasyon ve aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir^{8,43}.

Ayrıca platelet sayısında az miktarda azalma, plazma melatonin düzeyi artışı⁴⁴, serum kreatinin konsantrasyonunda artma, değişken olmakla birlikte, gözlenen kayıtlı diğer yan etkileridir^{2,3}. Ayrıca FLU kullanımının sağlıklı gönüllülerde seksüel disfonksiyona neden olduğu kaydedilmiştir⁴⁵.

Doz

Oral yoldan, alışılmış dozu 100-200 mg/gün, maksimum dozu 50-300 mg/gün²⁰, ED₅₀ (test bileşiğinin, 5HT etkisinin maksimum değerinin %50'sini ortaya çıkaran değer) ise 107 mg/kg¹⁰ olarak kayıtlıdır. Depresyonda etkili dozu genellikle 100 mg/gün, obsesif-kompulsif bozuklukta ise 100-300 mg/gündür. 100 mg'ın üstü dozlar bölünerek uygulanmalıdır⁴³⁻⁴⁶. İyi bir doz rejimi, yan etkileri en aza indirir. Bu nedenle tedaviye 50 mg ile başlanır ve gittikçe 300 mg/gün'e artırılır. Tabletleri, tek doz ve akşamları alınır yan etkileri daha az görülür. Tabletlerin tercihan yemek sırasında alınması önerilmektedir^{2-4,7}.

Doz aşımında düşük toksisite görülür. Her yıl İngiltere'de trisiklik depresanlar ile doz aşımına bağlı yaklaşık 300 ölüm olayı gözlenirken, FLU ile bir olay dışında literatürde kayıtlı olaya henüz rastlanmamıştır¹¹. Antidepresanlar ile tedavide sıklıkla karşılaşılan yüksek dozla intihar girişimi FLU ile düşük düzeyde (% 0.8) olduğu kaydedilmiştir⁴⁷.

FARMAKOKİNETİĞİ VE BİYİYARARLANIMI

FLU'in kan plazma ve serumdan rutin olarak saptanmasına uygun analitik yöntemlerin son yıllarda geliştirilebilmiş olmasından dolayı insan ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen oldukça az farmakokinetik bilgi vardır³⁰. Eldeki mevcut yeni verilerin çoğu gönüllü bireyler üzerinde yapılmış çalışmaların sonuçlarıdır. Plazma FLU konsantrasyonları ile depresyonlu hastalar üzerinde incelenecek klinik etkinlik arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

Emilimi

FLU, oral yolla verildiğinde, gastrointestinal sistemde çok hızlı ve hemen hemen tamamen emilir^{10,29,48,49}. Sağlıklı sekiz gönüllüye, 100 mg tek doz sert jelatin kapsülleri verildiğinde, pik plazma konsantrasyonu (C_{max}) 31-87 µg/L ve pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (t_{max}) 2-8 saat olarak saptanmıştır. FLU'in enterik kaplı tabletleri verildiğinde ise emilim değişmemiş, t_{max} değeri ise 4-8 saat olarak bulunmuştur. Tablet ve kapsüller için, plazma konsantrasyonu-zaman eğri altı alanı (AUC) değerleri karşılaştırıldığında aynı değerler

bulunmuş, bu da biyoyararlanımlarının aynı olduğu sonucuna götürmüştür^{2,21}.

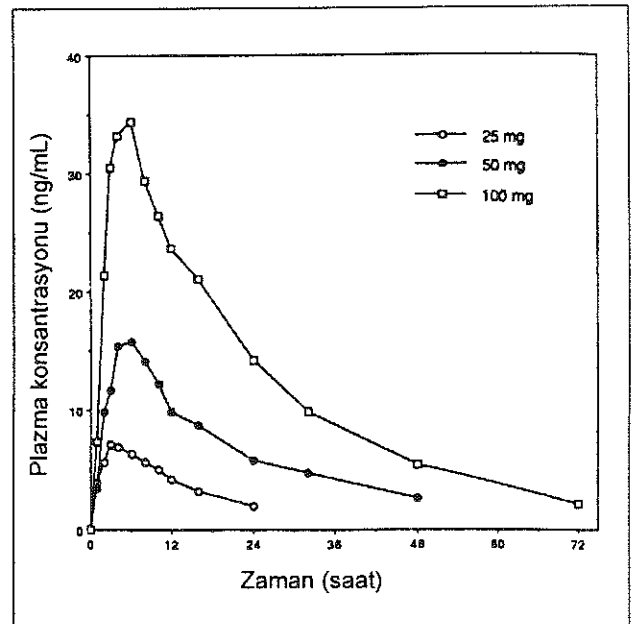
FLU'in pik plazma konsantrasyonlarının, 25-100 mg doz aralığında doza bağlı gözüktüğü, sabit konsantrasyona ulaşılması için ~ 10 gün uygulama gerektiği bildirilmektedir^{2,21}.

De Vries ve arkadaşları, 12 sağlıklı gönüllü bireye 25,50,100 mg tek doz oral FLU maleat çözeltisi uygulayarak FLU'in 25-100 mg doz aralığında, AUC ve C_{max} değerlerinin doza bağlı olarak lineer bir şekilde arttığını belirlemişlerdir (Tablo 1; Şekil 4,5)⁴¹.

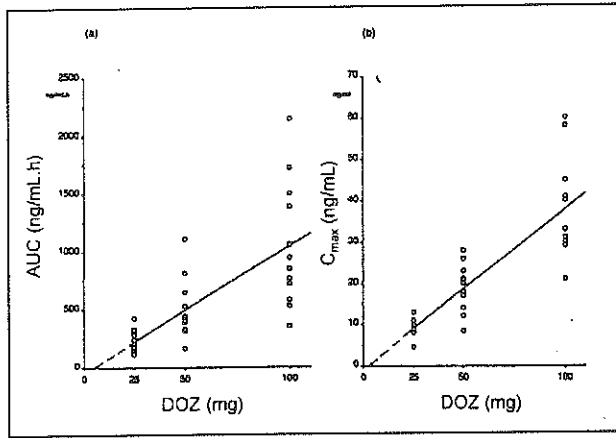
Tablo 1. Fluvoksamin maleatın oral 25,50,100 mg tek doz uygulanmasından sonra elde edilen farmakokinetik parametrelerinin ortalama değerleri ve % 90 güven aralıkları. Fluvoksamin plazma konsantrasyonları serbest baz olarak ifade edilmektedir⁴¹.

Parametre	25 mg	50 mg	100 mg
AUC (ng mL ⁻¹ .saat)	209 (117-425)	448 (166-1120)	927 (352-2150)
25 mg'a göre değeri	209	224	232
C _{max} (ng mL ⁻¹)	8.8 (4.7-13)	17 (8-28)	36 (21-60)
25 mg'a göre değeri	8.8	8.5	9.1
t _{max} (saat)	5.0 (1-8)	4.8 (2-8)	4.5 (3-6)
t _{1/2} (saat)	14.3 (18.6-26.0)	15.3 (7.9-28.2)	15.7 (9.3-24.6)

AUC, C_{max} ve t_{1/2} için geometrik ortalamalar; t_{max} için aritmetik ortalamalar.



Şekil 4. Sağlıklı 12 bireye oral, 25,50 ve 100 mg fluvoksamin maleat uygulanmasından sonra fluvoksaminin (serbest baz olarak hesaplanmış) ortalama plazma konsantrasyonları⁴¹.



Şekil 5. Serbest baz olarak hesaplanmış fluvoksaminin (a) AUC ve (b) C_{max} değerlerinin uygulanan doz ile ilişkisi. o bireysel veri; - verilerin regresyonu⁴¹.

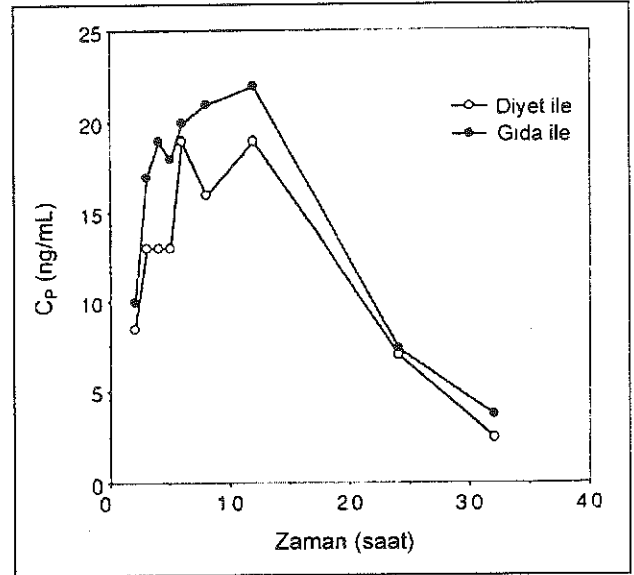
FLU ile tedavide, gastrointestinal(Gİ) yan etkilerinden korunmak amacıyla birlikte alınması önerilen gıdaların, FLU'in C_{max} , t_{max} ve AUC değerleri üzerine etkisi, van Harten ve arkadaşları²¹ tarafından araştırılmıştır. FLU tablet, 50 mg tek doz olarak yemek ile ve diyet ile 12 sağlıklı gönüllü bireylere uygulanmış ve farmakokinetik parametreler saptanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda gıdanın FLU'nun farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisinin gözardı edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (Tablo 2, Şekil 6).

Tablo 2: Gıdanın ve karaciğer siroz hastalığının fluvoksaminin farmokokinetik parametrelerine etkisi, istatistiksel veriler, van Harten ve ark.^{12,21}'nin çalışmalarından derlenmiştir.

İstatistiksel parametre	Denek sayısı	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (saat)			AUC (ng.saat/mL)		
		+G	-G	SH	+G	-G	SH	+G	-G	SH
Aritmetik ortalama \pm SD	12	17.7 \pm 7.3	16.6 \pm 6.3		6.5 \pm 3.9	5.8 \pm 2.8	24.7 \pm 10.6	286 \pm 160	334 \pm 169	
Aritmetik ortalama (95%CI)	13						24.7 (18.7-30.7)			
Aritmetik ortalama	12	18	17					264	279	
Medyan	12	16	17		6	6				
Geometrik ortalama (95% CI)	13			39 (31-48)						1340 (1040-1720)
Medyan (aralığı)	13						6(4-12)			

SD: Standart sapma; CI: Güven aralığı; +G: Gıda ile; -G: Diyet ile; SH: Karaciğer sirozluda

FLU'in farmakokinetiği üzerinde yaşın etkisi de incelenmiştir. Sağlıklı yaşlı sekiz gönüllü bireye (yaş ortalaması: 73) 50 mg tek doz enterik kaplı tablet uygulanmıştır. Elde edilen veriler, daha önce yedi genç sağlıklı gönüllü birey (yaş ortalaması: 27.8) üzerinde yapılmış olan çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. C_{max} , t_{max} ve eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) değerlerinin genç ve yaşlılarda farklı



Şekil 6: Fluvoksaminin oral alınışından sonra diyet (-o-) ve beslenme koşulları (-) altında plazma konsantrasyonları (C_p)²¹.

bulunmadığı görülmüştür². Bu konuda yapılan sonraki çalışmalarda benzer sonuçlar alınmış, yaşlı depresyonlu hastalarda doz ayarı gerekmeden kullanılabilceği anlaşılmıştır. Bununla beraber sınırlı sayıda olan bu çalışmaların devam ettirilerek verilerin artırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır^{2,15,16}.

Dağılımı

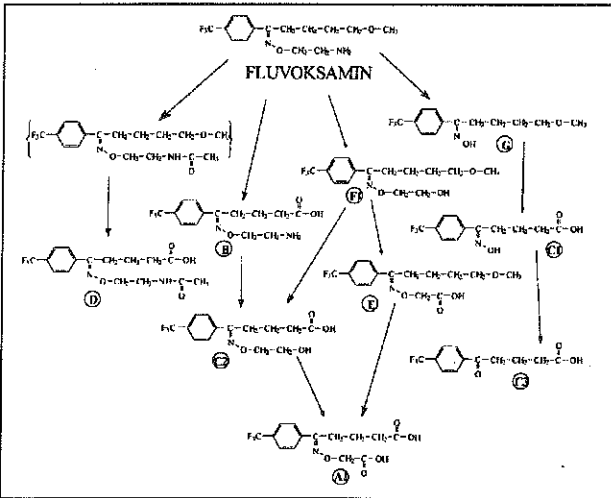
FLU, lokal iritan özelliği nedeniyle henüz insanlara intravenöz (i.v.) olarak uygulanmamıştır; fakat köpeklerde yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak insanda dağılım hacminin 5 L/kg'in üstünde olduğu bildirilmektedir². FLU'in, 1 mg/L'ye kadar olan plazma konsantrasyonlarında insan plaz-

ma proteinlerine % 77 oranında bağlandığı ifade edilmektedir^{2,10,12}. Sıçanlara radyoaktif işaretli fluvoksamin i.v. olarak uygulandığında, FLU'in birçok organlarda özellikle akciğer, karaciğer, böbrekler ve adrenallerde kandan daha yüksek konsantrasyonlara hızla ulaştığı görülmüştür².

Metabolizması ve atılımı

FLU, karaciğerde birincil olarak oksidasyon yoluyla metabolize olur ve atılma yarı ömrü ortalama 14.6 saattir^{2,10}. Atılımı, iki üslü denklem ile ifade edilmektedir². Başlıca 2 yolla ve tamamen metabolize olur. Bunlardan biri oksidatif demetilasyon (major), diğeri ise deaminasyon (minor)'dur^{4,10,48,50}. İnsan idrarından FLU'in 11 metabolitinin izole edildiği ve metabolize olmamış fluvoksamine rastlanmadığı bildirilmektedir^{10,29}. Metabolitlerinden dokuz tanesinin yapısı, mass spektrometresi kullanılarak aydınlatılmıştır⁵⁰.

Sert jelatin kapsül formundaki radyoaktif işaretli FLU'in oral uygulanmasını takiben 71 saat içinde idrarda ortalama olarak % 94 radyoaktivite saptanmış olup bunun hemen tamamının metabolitlere ait olduğu kaydedilmiştir. Metabolitlerin (Şekil 7)⁵⁰ yaklaşık % 65'i ana bileşiğin alifatik metoksi grubunun oksidatif demetilasyonu, % 15'i primer amin grubunda degradasyon, % 20'si amin ve metoksi grubunun her ikisinin veya % 10'u etanol amin grubunun tamamen kalkması ile oluşmaktadır^{10,50}. FLU'in iki major metaboliti (B ve F; Şekil 7)⁵⁰ ana bileşik ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan far-



Şekil 7. Fluvoksamin'in insanlarda önerilen metabolik yolları⁵¹.

makolojik aktiviteye sahip olduğu, diğer metabolitlerin ise aktif olmadığı^{4,10,50,51}, 5HT'ye selektif antidepresan etkinin ana yapıya (2-aminoetiloksimer yapısına) bağlı olduğu kaydedilmiştir. FLU'in sıçanlar, hamster ve köpekler için önerilen metabolik yolağının insanlar için de benzer olduğu, fakat farelerde farklı olduğu bildirilmiştir⁵².

Post-natal depresyon (PND) nedeniyle antidepresan kullanma gereksinimi olan süt veren annelerde FLU'in sütle atılımı incelenmiş ve süte geçen FLU miktarının bebek için fazla bir risk oluşturmadığı ancak gerçek riskin de araştırılması gerektiği kaydedilmiştir⁵³.

İlaç Etkileşimleri

FLU, diğer klasik antidepresanlarla major depresif episodların hızlı ve etkin bir biçimde tedavisini gerçekleştirebilmek için kombine olarak kullanılmaktadır⁴⁶. FLU'in kombine kullanımı durumunda ilaç etkileşimleri ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. FLU'in çeşitli ilaçların metabolizmalarını etkilediği kaydedilmiştir⁵⁴. Bu alanda yapılan bir çalışmada FLU ile birlikte klomipramin, imipramin ya da amitriptilin kullanımı sonucunda N-demetilasyon sekonder amin metabolitlerinin azaldığı, bu bileşiklerin plazma düzeylerinin arttığı kaydedilmiştir. Bu durum FLU'in tersiyer aminlerin N-demetilasyonu ile etkileşmeye girdiğini gösterir; ancak ilaç etkileşme mekanizması belli değildir. Trisiklik antidepresanların (TAD) oksidatif degradasyonu için önemli hidroksilasyon reaksiyonları değişimi henüz çalışılmamıştır. TAD ile kombine kullanımda FLU plazma düzeyi artışının, TAD'larla iki yönlü etkileşiminin sonucunda olduğu ileri sürülmektedir; bunlar N-demetilasyon ve hidroksilasyondur^{43,55}. N-demetilasyon FLU ile inhibe olmaktadır; hidroksilasyon etkileşmesi ise sadece 8-hidroksiklomipramin oluşumu ile sınırlıdır. Bunu belirleyen görüşe dayanak, demetilasyon ve hidroksilasyonun farklı enzimler ile katalize edilmesidir. Sonuçta, imipraminin aromatik 2-hidroksilasyonu, amitriptilin ya da nortriptilin alifatik 10. konum hidroksilasyonuna benzememektedir⁴³.

FLU'in, tersiyer aminlerin N-demetilasyonu ve klo-mipraminin aromatik hidroksilasyonuna inhibitör etkisi, 5HT geri alım inhibitörlerinin istenmeyen yan etkilerinin belirlenmesi kadar kolay tahmin edilememiştir⁵⁵. FLU'in N-demetilasyon inhibitör etkisinin, karaciğer mikrozomlarında N-demetilasyonu katalize eden sitokrom P450 enzimleri üzerine olan çok potent inhibitör etkisinden kaynaklandığı kaydedilmektedir⁸.

FLU'in warfarin ve propranolol ile aralarında etkileşme olduğu sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur².

FLU'in karbamazepin ile etkileşmesi, Bonnet ve ark.ları⁵⁶ tarafından incelenmiş, FLU ilavesinden sonra plazma karbamazepin düzeyinin arttığı kaydedilmiştir. FLU ile kombine edilmeden önce plazma düzeyi 7.3 µg/mL iken kombine edildikten sonra 12.4 µg/mL düzeye ulaşmıştır. Bu durumu oluşturacak olası mekanizmanın, FLU/TAD etkileşiminin hepatik demetilasyonun inhibisyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

Spina ve ark.ları⁴³ tarafından gönüllülerde FLU'in, imipramin ve desipraminin farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmıştır. FLU'in imipramin ile kombine kullanımında plazma imipramin konsantrasyonunun arttığı görülmüştür. Kinetik parametreler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. İmipramin'in 50 mg tek oral dozda kontrol süresi içinde ve fluvoksamin ile birlikte uygulanmasından sonra farmakokinetik parametreleri (ortalama±SD, n=6)⁴³.

Parametre	Kontrol	Fluvoksamin	P
C _{max} (nmol/L)	79.8±25.6	181±32	<0.0001
t _{max} (saat)	4.7±1.6	5.3±2.1	NS
t _{1/2} (saat)	22.8±6.4	40.5±5.0	<0.01
AUC (nmol/L.saat)	2.22±4.74	8.06±1.80	<0.001
CL (L/saat/kg)	1.02±0.19	0.28±0.06	<0.0001
Vd (L/kg)	32.8±7.9	17.6±3.5	<0.01

NS: anlamlı değil.

İmipramin yarılanma ömrü 22.8±6.4'den 40.5±5.0 saate (p<0,0001) uzamış, oral klerensi (CL) ise 1.02 ±0.18 L/saat/kg'dan 0.28±0.06 L/saat/kg (p<0.01)'a

azalmış, dağılıma hacmi 32.8±7.9 L/kg'dan 17.6±3.5 L/kg (p<0.01)'e azalmıştır.

Desipramin ile kombine kullanımda kaydedilen farmakokinetik parametreler Tablo 4'de özetlenmiştir. FLU uygulandıktan sonra desipramin farmakokinetiğinde gözlenen farklılık anlamlı değildir⁴³.

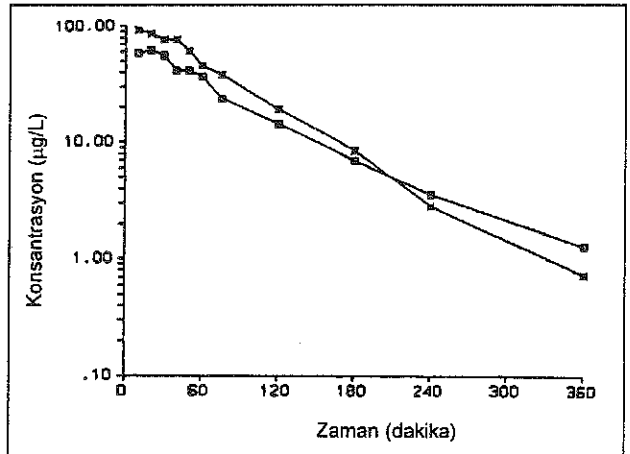
Tablo 4. Desipramin'in 100 mg tek oral dozda kontrol süresi içinde ve fluvoksamin ile birlikte uygulanmasından sonra farmakokinetik parametreleri (ortalama ±SD, n=6)⁴³.

	Kontrol	Fluvoksamin	P
C _{max} (nmol/L)	121±40	126±39	NS
t _{max} (saat)	4.7±1.6	6.7±2.1	NS
t _{1/2} (saat)	27.5±6.6	30.2±5.7	NS
AUC (nmol/L.saat)	4.53±1.48	5.17±1.10	NS
CL (L/saat/kg)	1.12±0.37	0.93±0.20	NS
Vd (L/kg)	43.1±11.9	40.0±11.1	NS

NS: Anlamlı değil

Maskall ve Lam⁵⁷ tarafından yapılan diğer bir çalışmada imipraminin FLU ile kombine kullanımında, FLU'in, plazma imipramin düzeyini %40 oranında arttırdığını, 200 mg/gün olan imipramin dozunun 150 mg/gün'e düşürüldüğünü kaydetmişlerdir.

Van der Meersch-Mougeot ve Diquet³⁰, diazepamla kombine kullanımın FLU'in, farmakokinetik veya farmakodinamik profiline etkisinin olup olmadığını sıçanlarda denetlemişlerdir. Zamana karşı konsantrasyonun logaritmasının grafiği Şekil 8'de gös-



Şekil 8. Fluvoksamin'in 4 mg/kg dozda (□) veya fluvoksamin+diazepam'in (1 mg/kg) (x) dozda uygulanmasından sonra ortalama plazma fluvoksamin konsantrasyonları³⁰.

terilmiştir. FLU ve FLU+diazepam kullanımı sonucunda ölçülen AUC değerleri sırasıyla 5279 ve 7381 ng.dak/mL olduğu ve AUC değerindeki bu artışın bazı araştırmacıların^{58,59} değerlendirmelerini desteklediği belirtilmiştir.

FLU'in, CYP1A2 ve CYP3A4 enzim sistemleri üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olarak, metabolizmalarında bu enzimlerin rol oynadığı kafein, teofilin, aminofilin, astemizol, sisaprid ve terfenadin, kinidin gibi ilaçlarla birlikte kullanılmaması önerilmektedir^{60,61}. Ayrıca muhtemelen bu enzim sistemi ile metabolize olan tiyoridazin ve benzerlerinin FLU ile birlikte kullanımında klinisyenlerin dikkatli davranmaları önerilmektedir⁶².

Opiat bağımlılarının süstitüsyon tedavisinde yasal veya bazı bağımlılarca yasa dışı kullanılan metadonun ilaç etkileşmelerinin çokluğu ve toksikomanlar için tehlike göstermesi, metadonun farmakokinetik ve metabolizmasını etkileyen bileşiklerin incelemeye alınmasını gerektirmiştir. Optimal tedavi için gerekli dozun altında veya üstünde bir metadon plazma miktarını önlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, beş vakada, Fluvoksamin+metadon kullanımı sonucunda iki vakada plazma metadon miktarının % 20, diğer üç vakada ise % 40 - % 100 arasında artış tesbit edilmiştir⁶³.

Fluvoksamin SSRI ve CYP1A2, CYP2D6 gibi hepatic sitokrom P450 inhibitörü bir bileşik olarak uzun veya kısa süreli kullanımı ile sabah erken saatlerde melatonin serum konsantrasyonunda artış sağladığı, ancak diğer SSRI'lerinden paroksetin ve fluoksetin ile aynı etkinin söz konusu olmadığı sonuçlarından yola çıkılarak fluvoksamin+melatonin birlikte oral kullanımının melatonin biyoyararlanımını önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır⁶⁴.

Klozapin ile birlikte FLU kullanılmasının, şizofrenik hastalarda, klozapin metabolizmasına etkisi ile metabolitlerin serum konsantrasyonlarını artırdığı, klozapin tedavisinin daha iyi tolere edilebildiği, ancak kombine tedavi kullanımının avantaj olup olmadığı için daha detaylı çalışmalara gerek olduğu bildirilmiştir⁶⁵.

FLU'in takrinin metabolize eden CYP1A2 enzimini inhibe edici etkisi nedeniyle takrinin monohidroksi metabolitinin oluşumunu ve bu metabolitin hepatotoksik etkisini önleyebileceği belirtilmektedir⁶⁶.

SONUÇ

Fluvoksamin, serotoninin nöronal geri alınımını spesifik olarak inhibe eden ve arilalkil ketonların 2-aminoetiloksimerleri olarak adlandırılan yeni geliştirilmiş ikinci kuşak antidepressan serisinden bir ilaçtır. Depresyon, obsesif-kompulsif ve panik gibi psikiyatrik bozukluklarda, bulimiyada, agresyon ve travma sonrası strese ve güncel olarak alkol ve ilaç bağımlılığında kullanılmaktadır. İyi tolere edilebilen, yan etkileri trisiklik antidepressanlardan daha az olan ve her yaş grubunda güvenle kullanılabilen alternatif bir antidepressandır. Doz aşımında bile düşük toksisite görülmesine rağmen, yan etkilerin minimuma indirilmesi yönünden iyi bir doz rejimi uygulanması gerekmektedir. Genel olarak etkili dozu 100 mg/gün olmakla birlikte, tedaviye 50 mg/gün ile başlanıp 300 mg/gün'e kadar çıkılabileceği, 100 mg üstü dozların bölünerek alınması ve tedavinin birden kesilmemesi önerilmektedir.

Fluvoksaminin kan plazma ve serumundan rutin olarak saptanmasına uygun olan hızlı HPLC yöntemi ile otomatik kolon değiştirme HPLC ve CZE yönteminin son yıllarda geliştirilebilmiş olmasından dolayı farmakokinetik ve biyoyararlanım bilgileri henüz yeterli düzeyde değildir. Bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Claassen V, Davies JE, Herting G, Placheta P. Fluvoxamine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor, *Br. J. Pharmacol.*, 60, 505-516, 1977.
2. Benfield P, Word A. Fluvoxamine, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness, *Drugs*, 32: 313-334, 1986.
3. Burton SW. A review of fluvoxamine and its uses in depression, *Duphar BV, Holland*, 1-21, 1993.
4. Hrdina PD. Pharmacology of serotonin uptake inhibitors: focus on fluvoxamine, *J. Psychiatr. Neurosci.*, 16 (2) (Suppl.1), 10-18, 1991.
5. Olivier B, Bosch L, van Hest A, van der Heyden J, Mos J, van der Poel G, Schipper J, Tulp M. P.eclinical evi-

- dence on the psychotropic profile of fluvoxamine, *Pharmacopsychiatry* 26, 2-9, 1993.
6. De Vane CL. Naming the cyclic antidepressants, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 7 (4), 285-286, 1987.
 7. Freeman CP. Fluvoxamine: clinical trials and clinical use, *J. Psychiatr. Neurosci.*, 16 (2) (Suppl.1), 19-25, 1991.
 8. Brosen K, Skjelbo E, Rasmussen BB, Poulsen HE, Loft S. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2, *J. Biol. Chem. Pharmacol.* 45 (6), 1211-1214, 1993.
 9. Thomsen MS, Loft S, Roberts DW, Poulsen HE. Cytochrome P4502E1 inhibition by propylene glycol prevents acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity in mice without cytochrome P4501A2 inhibition. *Pharmacol. Toxicol.* 76(6), 395-399, 1995.
 10. Claassen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine, *Br. J. Clin. Pharm.*, 15, 349-355, 1983.
 11. Henry JA. Overdose and safety with fluvoxamine, *National Poisons Unit*, London, 41-47, 1990.
 12. Van Harten J, Duchier J, Devissaguet JP, van Bommel P, de Vries MH, Raghoebar M. Pharmacokinetics of fluvoxamine maleate in patients with liver cirrhosis after single-dose oral administration, *Clin. Pharmacokinet.*, 24 (2), 177-182, 1993.
 13. Krijzer F, Snelder M, Bradford D. Comparison of the (pro) convulsive properties of fluvoxamine and clovoxamine with eight other antidepressants in an animal model, *Neuropsychobiology*, 12, 249-254, 1984.
 14. Roos JC. Cardiac Effects of Antidepressant Drugs, A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine, *Br. J. Clin. Pharm.*, 15, 439-445, 1983.
 15. Kellen JM. Fluvoxamine: an antidepressant for the elderly?, *J. Psychiatr. Neurosci.*, 16 (2), 26-29, 1991.
 16. Phanjo A. *The Elderly Depressed and Treatment with Fluvoxamine*, Royal Edinburgh Hospital, UK, 33-39, 1991.
 17. Bozdağ O, Gümüsel B, Demirdamar R, Büyükbingöl E, Rolland Y, Ertan R. Synthesis of some novel oxime ether derivatives and their activity in the "behavioral despair test". *Eur. J. Med. Chem.* 33, 133-141, 1998.
 18. Budavari S (ed.). *The Merck Index*, 12th Ed., Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., U.S.A., pp. 715, 1996.
 19. *Türkiye İlaç Klavuzu 1999 Formüleri*, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, pp. 168-169, 1999.
 20. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed., McGraw-Hill, New York-Toronto, pp. 434, 1996.
 21. Van Harten J, van Bommel P, Dobrinska MR, Ferguson RK, Raghoebar M. Bioavailability of fluvoxamine given with and without food, *Biopharm. Drug Dispos.*, 12, 571-576, 1991.
 22. Ommaty R. *Vademecum., Modern İlaç Rehberi*, 16th Ed., Feryal Matbaası, Ankara, pp. 504-505, 1999.
 23. Reynolds EF (ed.). *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 31th Ed., The Pharmaceutical Press, London, pp. 314, 1996.
 24. Philips NV. Verbindingen met antidepressieve werking, 7503310, *NL Pat.*, pp. 1-18, 1976.
 25. Welle HBA, Claassen V. Verfahren zur Herstellung neuer Oximäther Verbindungen, 629761 *A5 CH Pat.*, pp. 1-4, 1982.
 26. Matarrese M, Soloviev D, Todde S, Magni F, Colombo D, Kienle MG, Fazio F. Synthesis of [O-methyl-¹¹C] Fluvoxamine-a potential serotonin uptake site radioligand. *Appl. Radiat. Isot.*, 48(6), 749-754, 1997; Ref. C.A. 127: 135593g, 1997.
 27. Tuncel M, Altıok G, Atkoşar Z. The polarographic determination of fluvoxamine maleate, *Anal. Lett.* 27 (6), 1135-1145, 1994.
 28. Atmaca S, Tatar S. UV- and Vis-spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic determinations of fluvoxamine maleate and its tablets. *Acta Pharm. Turc.* 37(2), 33-37, 1995.
 29. Schweitzer C, Spahn H, Mutschler E. Fluorimetric determination of fluvoxamine or clovoxamine in human plasma after thin-layer chromatographic or high-performance liquid chromatographic separation. *J. Chromatogr.* 382, 406-411, 1986.
 30. Van der Meersch-Mougeot V, Diquet B. Sensitive one-step extraction procedure for column liquid chromatographic determination of fluvoxamine in human and rat plasma, *J. Chromatogr.*, 567, 441-449, 1991
 31. Härter S, Wetzell H, Hiemke C. Automated determination of fluvoxamine in plasma by column-switching high-performance liquid chromatography, *Clin. Chem.*, 38/10, 2082-2086, 1992.
 32. Turcant A, Premel-Cabic A, Cailleux A, Allain P. Toxicological screening of drugs by microbore high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection and ultraviolet spectral library searches, *Clin. Chem.*, 37/7, 1210-1215, 1991.
 33. Tracqui A, Kintz P, Kreissig P, Mangin P. A simple and rapid method for toxicological screening of 25 antidepressants in blood or urine using high-performance liquid chromatography with diode-array detection. *Ann. Biol. Clin.* 50(9), 639-647, 1992.
 34. Gupta RN. An improved solid phase extraction procedure for the determination of antidepressants in serum by column liquid chromatography. *J. Liq. Chromatogr.* 16(3), 2751-2765, 1993.
 35. Hudson JC, Golin M, Capillary zone electrophoresis in a comprehensive screen for basic drugs in whole blood. *J. Can. Soc. Forensic Sci.* 28(2), 137-152, 1995; Ref. C.A. 123: 190633n, 1995.
 36. Sherwood R, Lader M. A comparison of augmenting

- central serotonin and noradrenaline function in healthy subjects: implications for studies on the neurochemistry of anxiety. *J. Psychopharmacol.* 9(2), 127-135, 1995.
37. Thomas R. Fluvoxamine and alcoholism, *Whitchurch Hospital*, Cardiff, UK, 85-91, 1990
 38. Black DW, Wesner R, Gabel J. The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder, *J. Clin. Psychiatr.*, 54(4), 146-149, 1993.
 39. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatr.*, 156(5), 756-760, 1999.
 40. Anchors JM. Combination anorexiatic drug therapy for obesity using phentermine and an SSRI drug. US. 5, 795, 895 (Cl. 514-253; A61K31/50) 19 Aug. 1998, Ref. CA 129: 184267d, 1998.
 41. De Vries MH, van Harten J, van Bommel P, Raghoobar M. Pharmacokinetics of fluvoxamine maleate after increasing single oral doses in healthy subjects, *Biopharm. Drug Dispos.*, 14, 291-296, 1993.
 42. Anderson Ian M, Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants : a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J. Affect. Disord.* 58, 19-36, 2000.
 43. Spina E, Pollicino AM, Avenoso A, Campo GM, Perucca E, Caputi AP. Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects, *Ther. Drug Monit.*, 15(3), 243-246, 1993.
 44. Demisch K, Demisch L, Nickelsen T, Rieth R. The influence of acute and subchronic administration of various antidepressants on early morning melatonin plasma levels in healthy subjects: increases following fluvoxamine, *J. Neural. Transm.*, 68, 257-270, 1987.
 45. Nafziger AN, Bertino JS Jr, Gross-Bley AI, Kashuba AD. Incidence of sexual dysfunction in healthy volunteers on fluvoxamine therapy. *J. Clin. Psychiatr.*, 60(3) 187-190. 1999.
 46. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 48, 303-307, 1991.
 47. Wagner W, Plekkenpol B, Gray TE, Vlaskamp H, Essers H. Safety database on fluvoxamine: analysis and report, *Pharmacopsychiatry* 26, 10-16, 1993.
 48. De Bree H, van der Schoot JB, Post LC. Fluvoxamine maleate: disposition in man, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacok.*, 8(2), 175-179, 1983.
 49. Hatori Y, Hatori A, Aihara M, Mukai S, Shigematsu A, Kawai Y, Edanami K, Sato N, Aizawa K. Pharmacokinetics of fluvoxamine maleate (1): absorption, distribution, metabolism and excretion after single oral administration in rats. *Yakuri to Chiryō.* 23(3), 611-623, 1995; Ref. CA. 123: 47366x, 1995.
 50. Overmars H, Scherpenisse PM, Post LC. Fluvoxamine maleate: metabolism in man, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacok.*, 8(3), 269-280, 1983.
 51. Foglia JP, Birder LA, Perel JA. Determination of fluvoxamine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection, *J. Chromatogr.*, 495, 295-302, 1989.
 52. Ruijten HM, de Bree H, Borst AJM, de Lange N, Scherpenisse PM, Vincent WR, Post LC. Fluvoxamine: metabolic fate in animals, *Drug Metab. Dispos.*, 12 (1), 82-92, 1984.
 53. Wright S, Salwing S, Ashford JJ. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 31, 209, 1991.
 54. Bertschy G, Vandel S, Vandel B, Allers G, Volmat R. Fluvoxamine-tricyclic antidepressant interaction, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40, 119-120, 1991.
 55. Härtter S, Wetzel H, Hammes Elke, Hiemke C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients, *Psychopharmacology*, 10, 302-308, 1993.
 56. Bonnet P, Vandel S, Nezelof S, Sechter D, Bizouard P. Carbamazepine, fluvoxamine is there a pharmacokinetic interaction?, *Therapie*, 47, 165-167, 1992.
 57. Maskall DD, Lam RW. Increased plasma concentration of imipramine following augmentation with fluvoxamine, *Am. J. Psychiatr.*, 150: 10, 1566, 1993.
 58. Okiyama M, Ueno K, Ohmori S, Igarashi T, Kitagawa H. Imipramine treatment alters the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam, *J. Pharm. Sci.*, 76(12), 880-885, 1987.
 59. Okiyama M, Ueno K, Ohmori S, Igarashi T, Kitagawa H. Drug interactions between Imipramine and Benzodiazepines in Rats, *J. Pharm. Sci.*, 77 (1), 56-63, 1988.
 60. Kayaalp OS. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, Cilt 2, pp. 968, 1998.
 61. Damkier P, Hansen LL, Brösen K. Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of quinidine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 55, 451-456, 1999.
 62. Carillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berecz R, Duran M, Benítez J. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 19(6), 494-499. 1999.
 63. Schlatter J, Madras JL, Saulnier JL, Poujade F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone. *Presse Med.*, 28(25), 1381-1384, 1999.
 64. Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, Röschke J, Hiemke C. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 67, 1-6, 2000.
 65. Szegedi A, Angheliescu I, Wiesner J, Schlegel S, Weigmann H, Härtter S, Heimke C, Wetzel H. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine, monotherapy in schizophrenia. Drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 32(4), 148-153, 1999.
 66. Larsen JT, Hansen LL, Spigset O, Brösen K. Fluvoxamine is a potent inhibitor of tacrin metabolism in vivo. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 55(5), 375-382, 1999.