

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

fevarin 50  
fevarin 100  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

*fevarin 50 filmom obalené tablety*

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg fluvoxamínium-maleátu.

*fevarin 100 filmom obalené tablety*

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg fluvoxamínium-maleátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

fevarin 50: okrúhle, bikonvexné, biele až takmer biele filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

fevarin 100: oválne, bikonvexné, biele až takmer biele filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Depresívna porucha
- Obsedantno-kompulzívna porucha (OCD)

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

##### Dávkovanie

##### Depresívna porucha

##### *Dospelí*

Odporúčaná úvodná dávka je 50 alebo 100 mg podaná jednorazovo, najlepšie večer.

Odporúča sa postupné zvyšovanie dávky až do dosiahnutia účinnej dennej dávky.

Účinná denná dávka je 100 mg denne a má byť upravená podľa individuálnej potreby pacienta.

Boli podávané dávky až 300 mg za deň.

Dávku väčšiu ako 150 mg je vhodné rozdeliť do dvoch až troch dávok počas dňa. Pri dostatočnom dávkovaní sa má zlepšenie dostaviť po 2 až 4 týždňoch liečby.

V súlade s vyjadrením WHO, má antidepresívna liečba trvať najmenej 6 mesiacov po prekonaní depresívnej epizódy.

Fluvoxamínium-maleát v dennej dávke 100 mg podanej jednorazovo sa odporúča ako prevencia pri opakovanom výskyte depresie.

### *Pediatriká populácia*

Fluvoxamínium-maleát sa nemá používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov na liečbu depresívnej epizódy. Účinnosť a bezpečnosť fluvoxamínium-maleátu v liečbe depresívnych epizód u detí sa nestanovila. (pozri časť 4.4).

### Obsedantno-kompulzívna porucha (OCD)

#### *Dospelí*

Na začiatok sa odporúča denná dávka 50 mg po dobu 3 až 4 dní. Účinná denná dávka sa zvyčajne nachádza medzi 100 mg a 300 mg denne. Dávka sa môže postupne zvyšovať až do dosiahnutia účinnej dennej dávky, maximálne však 300 mg.

Denná dávka do 150 mg môže byť podaná jednorazovo, najlepšie večer. Dávku väčšiu ako 150 mg je vhodné rozdeliť do 2 až 3 denných dávok.

Na získanie dobrej terapeuticko-odpovede môže liečba pokračovať dávkou zodpovedajúcou individuálnej potrebe pacienta. V prípade ak nenastalo zlepšenie do 10 týždňov, je potrebné liečbu prehodnotiť. Pacienti, ktorí dobre reagujú na fluvoxamínium-maleát, môžu v liečbe pokračovať aj po 10 týždňoch. Obsedantné symptómy sú chronické a doterajšie štúdie nezodpovedali otázku, ako dlho má liečba fluvoxamínium-maleátom trvať. Dávkovanie má byť prispôbené individuálnej potrebe pacienta a má sa pri pravidelných kontrolách udržiavať na najnižšej možnej účinnej dennej dávke. Potreba ďalšej liečby má byť pravidelne prehodnocovaná. U pacientov s dobrou farmakologickou odpoveďou na fluvoxamínium-maleát možno zvážiť súčasnú kognitívne-behaviorálnu terapiu.

### *Pediatriká populácia*

Úvodná dávka pre deti od 8 rokov a dospelých je 25 mg na deň, najlepšie večer. Dávka sa môže zvyšovať o 25 mg každých 4 – 7 dní podľa tolerancie až do dosiahnutia účinnej dávky. Účinná dávka sa zvyčajne pohybuje medzi 50 mg a 200 mg za deň. Maximálna dávka u detí nemá presiahnuť 200 mg/deň. Celkovú dennú dávku nad 50 mg sa odporúča podávať v dvoch čiastkových dávkach. Ak rozdelenie do dvoch dávok nie je rovnaké, má sa vyššia dávka podávať večer.

### Abstinenčné príznaky pri ukončení liečby fluvoxamínium-maleátom

Liečba sa nemá náhle prerušiť. Pri ukončení liečby fluvoxamínium-maleátom sa má dávka postupne znižovať po dobu minimálne jedného alebo dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko príznakov z vysadenia (pozri časť 4.4 a 4.8). Ak sa objavia po znížení dávky alebo po ukončení liečby neznesiteľné symptómy, môže sa zvážiť návrat k predchádzajúcej predpísanej dávke. Následne môže lekár pokračovať v postupnom znižovaní dávky.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Pacienti s hepatálnou a renálnou insuficienciou majú začať liečbu zníženými dávkami a majú byť starostlivo monitorovaní.

### Spôsob podávania

Tablety fluvoxamínium-maleátu sa užívajú nerozhryzené a zapíjajú sa dostatočným množstvom vody.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Podávanie fevarinu je kontraindikované v kombinácii s tizanidínom a inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO), (pozri časť 4.5).

Podávanie fluvoxamínium-maleátu môže začať:

- 14 dní (2 týždne) po vysadení ireverzibilného IMAO, alebo
- nasledujúci deň po vysadení reverzibilného IMAO (napr. moklobemidu, linezolidu).

Najmenej 1 týždeň má uplynúť medzi vysadením fluvoxamínium-maleátu a začatím liečby IMAO.

fevarin sa nesmie používať v kombinácii s ramelteonom a pimozidom (pozri časť 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou. Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie.

Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňoch liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie.

Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychické poruchy, na liečbu ktorých bol fevarin predpísaný, môžu byť takisto spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Je preto dôležité starostlivo monitorovať aj pacientov, liečených fevarinom pre iné psychické poruchy.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať.

Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

##### Pediatrická populácia

Fluvoxamínium-maleát nemá byť používaný v liečbe detí a dospelých do 18 rokov, okrem pacientov s obsedantno-kompulzívnou poruchou. Kvôli nedostatku klinických skúseností nemôže byť fluvoxamínium-maleát odporúčaný na liečbu depresí u detí. Suicidálne správanie (samovražedné pokusy a pomýšľanie na samovraždu), nepriateľstvo (najmä agresia, opozičné správanie a zlosť) boli častejšie pozorované v klinických prípadoch medzi deťmi a dospelými liečenými antidepresívami v porovnaní s placebom. Ak je rozhodnutie liečiť podložené klinickou potrebou, pacient má byť starostlivo monitorovaný na výskyt samovražedných symptómov.

Navyše, dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospelých, pokiaľ ide o rast, dospievanie, kognitívny a behaviorálny vývoj sú nedostatočné.

##### Mladí dospelí (vek od 18 do 24 rokov)

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách ukázala meta-analýza antidepresívnych liekov, ktoré užívajú dospelí pacienti s psychickými problémami, zvýšené riziko suicidálneho správania u pacientov na antidepresívach, vo veku do 25 rokov, v porovnaní s placebom.

##### Geriatrická populácia

Dávkovanie u mladších a starších osôb sa nelíši. Avšak, u starších osôb je však potrebná opatrnosť a pomalšie zvyšovanie dávky.

##### Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s hepatálnou a renálnou insuficienciou majú začať zníženými dávkami a majú byť starostlivo monitorovaní.

Ojedinele došlo pri liečbe fluvoxamínium-maleátom k zvýšeniu hepatálnych enzýmov, väčšinou so sprievodnými klinickými príznakmi. V týchto prípadoch je potrebné podávanie fluvoxamínium-maleátu prerušiť.

##### Mánia/hypománia

Fluvoxamínium-maleát sa má používať s opatrnosťou u pacientov s mániou/hypomániou v anamnéze. Liečba fluvoxamínium-maleátom sa má ukončiť u každého pacienta, u ktorého sa začala fáza mánie.

#### Akatízia/psychomotorický nepokoj

Použitie fluvoxamínium-maleátu bolo spojené s rozvojom akatízie, charakterizovanej subjektívne nepríjemným alebo stresujúcim nepokojom a potrebou častého pohybu, spojenou s neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Tieto účinky sú najviac pravdepodobné počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov s týmito príznakmi môže byť zvýšenie dávky škodlivé.

#### Poruchy nervového systému

U pacientov s krčmi v anamnéze je potrebná opatrnosť. Pri objavení sa paroxyzmu treba podávanie fluvoxamínium-maleátu prerušiť, napriek tomu, že v štúdiách na experimentálnych zvieratách neboli zistené žiadne známky prokonvulznej aktivity. Fluvoxamínium-maleátu sa majú vyhnúť pacienti s nestabilnou epilepsiou a pacienti s dobre kontrolovanou epilepsiou majú byť starostlivo monitorovaní. Liečba fluvoxamínium-maleátom má byť prerušená ak sa objavia epileptické záchvaty, alebo ak sa frekvencia záchvatov zvýši.

V zriedkavých prípadoch sa môžu vyvinúť syndrómy ako sérotonínový syndróm alebo neuroleptický malígny syndróm, takéto prípady boli hlásené v spojení s liečbou fluvoxamínium-maleátom, najmä v kombinácii s inými sérotonínernými liekmi a/alebo neuroleptikami alebo v kombinácii s buprenorfín alebo buprenorfínom/naloxónom. Keďže tieto syndrómy môžu vyústiť do potenciálne život ohrozujúcich stavov, liečba fluvoxamínium-maleátom má byť prerušená ak sa takéto prípady objavia (nahromadenie symptómov ako hypertermia, rigidita, myoklonia, instabilita vegetatívneho nervového systému s možnou náhlou zmenou vitálnych funkcií, zmeny duševného stavu vrátane zmätenosti, podráždenosti, extrémneho rozrušenia, ktoré môže prejsť do delíria alebo kómy) má byť iniciovaná podporná symptomatická liečba.

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Ako u ostatných SSRI, hyponatrémia sa vyskytuje len zriedkavo a zdá sa byť reverzibilná, ak sa užívanie fluvoxamínium-maleátu preruší. Niektoré prípady boli pravdepodobne spôsobené neprímeranou sekréciou antidiuretického hormónu. Väčšina prípadov sa týkala starších pacientov.

Kontrola glykémie môže byť narušená (napr. hyperglykémia, hypoglykémia, znížená tolerancia glukózy), najmä na začiatku liečby. Ak sa fluvoxamínium-maleát podáva pacientom s diabetom mellitus v anamnéze, dávkovanie antidiabetických liekov má byť upravené.

#### Poruchy oka

V súvislosti s užívaním SSRI, ako je fluvoxamínium-maleát, bol hlásený výskyt mydriázy. Zvýšená opatrnosť je preto potrebná pri predpisovaní fluvoxamínium-maleátu pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo akútnym glaukómom so zatvoreným uhlom.

#### Hematologické poruchy

Počas liečby SSRI boli zaznamenané prípady krvácania do kože ako ekchymóza a purpura, ako aj iné prejavy krvácania, napr. gastrointestinálne či gynekologické krvácanie, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8). Pozornosť si vyžadujú pacienti, ktorí užívajú SSRI, najmä starší a tí, ktorí súčasne užívajú lieky, ktoré ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. atypické antipsychotiká a fenotiazíny, väčšina tricyklických antidepresív, kyselina acetylsalicylová, NSAID) alebo lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania ako aj pacienti s krvácajúcimi poruchami a predispozičnými faktormi (napr. trombocytopenia či poruchy koagulácie) v anamnéze.

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Pri kombinácii s fluvoxamínium-maleátom môže byť zvýšená plazmatická koncentrácia terfenadínu, astemizolu alebo cisapridu, čo spôsobí zvýšenie rizika predĺženia QT intervalu/*torsade de pointes*. Preto sa fluvoxamínium-maleát nemá podávať s týmito liekmi.

Užívanie fluvoxamínium-maleátu môže viesť k nevýznamnému zníženiu srdcovej frekvencie (o 2 – 6 tepov za minútu).

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností sa odporúča osobitná pozornosť u pacientov po akútnom infarkte myokardu

#### Účinky na kožu

V súvislosti s liečbou fluvoxamínium-maleátom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie, niektoré z nich smrteľné, vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Pacientom hrozí najväčšie riziko vzniku týchto reakcií v začiatočnom štádiu liečby. Ak sa vyskytnú kožné reakcie, liečba fluvoxamínium-maleátom sa má ihneď ukončiť a pacient má byť pozorne sledovaný.

#### Elektrokonvulzívna liečba (ECT)

K dispozícii sú len obmedzené klinické skúsenosti s podávaním fluvoxamínium-maleátu počas ECT, a preto je potrebná zvýšená opatrnosť.

#### Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

#### Príznaky z vysadenia liečby fluvoxamínium-maleátu

Ukončenie liečby fluvoxamínium-maleátom môže byť sprevádzané príznakmi z vysadenia liečby, hoci dostupné predklinické a klinické údaje nenaznačujú, že by liek spôsobil závislosť. Najčastejšie hlásenými príznakmi, súvisiacimi s vysadením lieku, sú: závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestézie, poruchy videnia a pocitov elektrických šokov), poruchy spánku (vrátane nespavosti a živých snov), nepokoj, podráždenosť, zmätenosť, emočná labilita, bolesť hlavy, pocit na vracanie a/alebo vracanie, hnačka, potenie, búšenie srdca, tras a úzkosť (pozri časť 4.8). Vo všeobecnosti sú tieto príznaky ľahké až stredne ťažké a spontánne vymiznú, u niektorých pacientov však môžu byť ťažké a/alebo dlhotrvajúce. Zvyčajne sa vyskytujú počas niekoľkých prvých dní po ukončení liečby. Preto sa odporúča liečbu fluvoxamínium-maleátom ukončovať postupne v súlade s potrebami pacienta (pozri časť 4.2).

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Inhibítory monoaminoxidázy

Fluvoxamínium-maleát sa nesmie používať v kombinácii s IMAO, vrátane linezolidu, kvôli riziku vzniku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

#### Účinok fluvoxamínium-maleátu na oxidatívny metabolizmus iných liekov

Fluvoxamínium-maleát môže inhibovať metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované niektorými izoenzymami cytochrómu P450 (CYP). Silná inhibícia CYP1A2 a CYP2C19 bola dokázaná v *in vitro* a *in vivo* štúdiách. V menšom rozsahu sú inhibované aj CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4.

Lieky, ktoré sú z veľkej časti metabolizované prostredníctvom týchto izoenzymov, sú eliminované pomalšie a pri kombinácii s fluvoxamínium-maleátom môžu mať vyššiu plazmatickú koncentráciu. Súbežná liečba fluvoxamínium-maleátom a týmito liekmi sa má začať alebo upraviť tak, aby bola na spodnej hranici ich dávkového rozpätia. Plazmatické koncentrácie, účinky alebo nežiaduce účinky súbežne podávaných liekov sa majú monitorovať a ich dávka sa má v prípade potreby znížiť. Toto je obzvlášť dôležité pre lieky s nízkym terapeutickým indexom.

Keďže klopidogrel sa metabolizuje na aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, očakáva sa, že použitie fluvoxamínium-maleátu, ktoré inhibuje aktivitu tohto enzýmu, povedie k zníženiu hladiny aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinický význam tejto interakcie nie je jasný. Preventívne by sa malo zabrániť súbežnému užívaniu s fluvoxamínium-maleátom.

#### Ramelteon

Keď sa podával fluvoxamínium-maleát tablety s okamžitým uvoľňovaním 100 mg 2-krát denne počas 3 dní pred začatím súbežného podávania ramelteonu 16 mg a fluvoxamínium-maleátu tabliet s okamžitým uvoľňovaním, AUC ramelteonu sa zvýšila asi 190-násobne a  $C_{max}$  sa zvýšila asi 70-násobne v porovnaní s podávaním samotného ramelteonu.

#### Lieky s nízkym terapeutickým indexom

Súbežné podávanie fluvoxamínium-maleátu a liekov s nízkym terapeutickým indexom (ako sú takrin, teofylín, metadon, mexiletín, fenytoín, karbamazepín a cyklosporín) sa má starostlivo monitorovať, pokiaľ sú metabolizované (výhradne alebo v kombinácii) CYP, inhibovanými fluvoxamínium-maleátom.

V prípade potreby sa odporúča úprava dávky.

Vzhľadom na úzky terapeutický index pimozidu a jeho známu schopnosť predĺžiť QT interval je súčasné užívanie pimozidu a fluvoxamínu kontraindikované, pozri časť 4.3.

#### Tricyklické antidepresíva a neuroleptiká

Bolo zistené zvýšenie predchádzajúcej ustálenej plazmatickej koncentrácie tých tricyklických antidepresív (napr. klomipramín, imipramín, amitriptylín) a neuroleptík (napr. klozapín, olanzapín, kvetiapín), ktoré sú z veľkej časti metabolizované cez cytochróm P450 1A2, ak sa podajú spolu s fluvoxamínium-maleátom. Má sa uvažovať o znížení dávky týchto liekov ak sa začne liečba fluvoxamínium-maleátom.

#### Benzodiazepíny

Plazmatické hladiny oxidatívne metabolizovaných benzodiazepínov (napr. triazolam, midazolam, alprazolam a diazepam) sa pri súbežnom podávaní s fluvoxamínium-maleátom môžu zvýšiť. Dávka týchto benzodiazepínov sa má preto počas súbežného užívania s fluvoxamínium-maleátom znížiť.

#### Prípady zvýšenej plazmatickej koncentrácie

Plazmatické koncentrácie ropinirolu môžu byť zvýšené v kombinácii s fluvoxamínium-maleátom, a tak zvyšujú riziko predávkovania a treba sledovať, či si ropinirol nevyžaduje zníženie dávkovania počas liečby fluvoxamínium-maleátom a po jej ukončení.

Nakoľko sú plazmatické koncentrácie propranololu v kombinácii s fluvoxamínium-maleátom zvýšené, možno bude potrebné dávku propranololu znížiť.

Pri podávaní fluvoxamínium-maleátu súbežne s warfarínom došlo k výraznému vzostupu plazmatických hladín warfarínu a predĺženiu protrombínového času.

#### Prípady zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov

V ojedinelých prípadoch bola pri kombinácii fluvoxamínium-maleátu s tioridazínom hlásená kardiotoxicita.

Hladiny kofeínu v plazme sa počas podávania spolu s fluvoxamínium-maleátom môžu zvýšiť. Pacienti, ktorí konzumujú veľké množstvo nápojov obsahujúcich kofeín, majú znížiť ich príjem v čase užívania fluvoxamínium-maleátu, lebo boli pozorované nežiaduce účinky kofeínu (ako tremor, búšenie srdca, nauzea, nepokoj, nespavosť).

Terfenadín, astemizol, cisaprid, sildenafil: pozri časť 4.4.

### Glukuronidácia

Fluvoxamínium-maleát neovplyvňuje plazmatické koncentrácie digoxínu.

### Renálna exkrécia

Fluvoxamínium-maleát neovplyvňuje plazmatické koncentrácie atenololu.

### Farmakodynamické interakcie

Serotoninerčné účinky fluvoxamínium-maleátu môžu byť potenciované aj inými serotoninerčnými liečivami (vrátane tramadolu, buprenorfinu, buprenorfinu/naloxónu triptánov, SSRI a liekmi s obsahom ľubovníka bodkovaného) a môžu viesť k vzniku potencionalne život ohrozujúceho stavu (pozri aj časť 4.4).

Fluvoxamínium-maleát bol podávaný v kombinácii s lítiom u ťažko chorých, na terapiu rezistentných pacientov. Avšak lítium (a pravdepodobne aj tryptofán) zvyšuje serotoninerčné účinky fluvoxamínium-maleátu, a preto je nutné túto kombináciu používať s opatnosťou.

Pacientov užívajúcich perorálne antikoagulanciá je potrebné pri liečbe fluvoxamínium-maleátom monitorovať a primerane upravovať dávkovanie antikoagulancií.

Podobne ako pri iných psychotropných látkach je potrebné pacientov upozorniť, aby sa počas liečby fluvoxamínium-maleátom vystríhali požívania alkoholických nápojov.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) v tehotenstve, najmä v pokročilom štádiu, môže zvýšiť riziko vzniku perzistentnej pľúcnej hypertenzie u novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytujú 1 až 2 prípady PPHN na 1000 tehotenstiev.

Fluvoxamínium-maleát sa nemá užívať v gravidite, pokiaľ to klinický stav ženy nevyžaduje.

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4, 4.8).

Boli popísané ojedinelé prípady abstinenčného syndrómu u novorodencov pri užívaní fluvoxamínium-maleátu na konci gravidity.

U niektorých novorodencov matiek, ktoré počas tretieho trimestra užívali SSRI, sa vyskytli ťažkosti s kŕmením, respiračné ťažkosti, kŕče, zmeny teploty, hypoglykémia, tremor, zmeny svalového tonusu, nepokoj, cyanóza, podráždenosť, apatia, spavosť, vracanie, ťažkosti so spánkom a neustávajúci plač, ktoré môžu vyžadovať predĺženú hospitalizáciu.

### Dojčenie

Fluvoxamínium-maleát sa vylučuje v malých množstvách do materského mlieka, preto sa neodporúča jeho podávanie dojčiacim ženám.

### Fertilita

Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách preukázali, že fluvoxamínium-maleát zhoršuje plodnosť samcov aj samíc. Význam týchto nálezov pre ľudí nie je známy (pozri časť 5.3).

Fluvoxamínium-maleát nemajú užívať pacientky ani pacienti, ktorí sa snažia o počatie, ak ich klinický stav nevyžaduje liečbu fluvoxamínium-maleátom.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fluvoxamínium-maleát v dávkach do 150 mg nejavil u zdravých dobrovoľníkov žiadne účinky na psychomotorické schopnosti, spojené s riadením a obsluhou strojov. Bola však hlásená ospalosť pri liečbe fluvoxamínium-maleátom. Preto sa odporúča opatrnosť, kým sa nezistí individuálna reakcia na liečivo.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky zaznamenané v klinických štúdiách, s frekvenciou uvedenou nižšie, sú často spojené s ochorením, ale nie sú nutne spojené s liečbou.

Odhad frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

MedDRA trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
Poruchy endokrinného systému					Hyperprolaktinémia, neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia				Hyponatrémia, prírastok hmotnosti, úbytok hmotnosti
Psychické poruchy		Halucinácie, stavy zmätenosti, agresivita	Mánia		Samovražedné myšlienky, samovražedné správanie (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	Agitácia, nervozita, úzkosť, nespavosť, spavosť, tras, bolesť hlavy, závrat	Extrapyramídová porucha, ataxia	Krče		Sérotonínový syndróm, prípady podobné malígnemu neuroleptickému syndrómu, akatízia/psychomotorický nepokoj, parestézia, dysgeúzia
Poruchy oka					Glaukóm, mydriáza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácia / tachykardia				
Poruchy ciev		(Ortostatická) hypotenzia			Hemorágia (napr. gastrointestinálna hemorágia, gynekologická



MedDRA trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáma frekvencia
					hemorágia, ekchymóza, purpura)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Bolesť brucha, zápcha, hnačka, suchosť v ústach, dyspepsia, nauzea, vracanie				
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>			Abnormálna funkcia pečene		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Hyperhidróza Potenie	Kožné hypersenzitívne reakcie (vrátane angioneurotického edému, vyrážky, svrbenia)	Fotosenzitívna reakcia		Stevensov-Johnsonov syndróm**/ toxická epidermálna nekrolýza**, multiformný erytém**
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Artralgia, myalgia			Zlomeniny kostí*
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>					Poruchy močenia (vrátane retencie moču, inkontinencie, polakizúrie, noktúrie a enurézy)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		Abnormálna (oneskorená) ejakulácia	Galaktorea		Anorgazmia, poruchy menštruácie (napr. amenorea, hypomenorea, metrorágia, menorágia), popôrodné krvácanie***
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Asténia, nevoľnosť				Abstinenčný syndróm, vrátane abstinenčného syndrómu u novorodenca

\* Epidemiologické štúdie, vykonané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a viac, preukázali zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívali SSRI a tricyklické antidepresíva (TCA). Mechanizmus vedúci k tomuto riziku nie je známy.

\*\* Nežiaduce účinky hlásené s odhadovanou frekvenciou z pozorovaní po uvedení lieku na trh, nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaních

\*\*\* Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

#### Abstinenčný syndróm po ukončení liečby fluvoxamínium-maleátom

Vysadenie fluvoxamínium-maleátu (najmä náhle) často vedie k abstinenčným príznakom. Preto sa odporúča postupné znižovanie dávky v prípade, že podávanie fluvoxamínium-maleátu už nie je potrebné (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Symptómy

Symptómy zahŕňajú gastrointestinálne ťažkosti (ako nauzea, vracanie a hnačka), ďalej ospalosť a závraty. Boli tiež hlásené prípady tachykardie, bradykardie, hypotenzie, poruchy hepatálnych funkcií, kŕče a kóma.

Fluvoxamínium-maleát má široké rozpätie bezpečnosti pri predávkovaní. Od uvedenia na trh, hlásenia o úmrtí prisudzované samotnému fluvoxamínium-maleátu boli len výnimočne. Najvyššia zaznamenaná dávka použitého fluvoxamínium-maleátu bola 12 g. Tento pacient sa úplne uzdravil po symptomatickej liečbe. Závažnejšie komplikácie boli častejšie pozorované v prípadoch úmyselného predávkovania fluvoxamínium-maleátom v kombinácii s ďalšími liekmi.

#### Liečba

Fluvoxamínium-maleát nemá špecifické antidotum. V prípade predávkovania je potrebné urobiť čo najskôr výplach žalúdka a začať symptomatickú liečbu. Odporúča sa tiež opakované podávanie aktívneho uhlia a ak je to nevyhnutné doplniť osmotickými laxatívami. Forsírovaná diuréza alebo dialýza boli neúčinné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidepressívum, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu.

ATC skupina: N06AB08.

Štúdie väzby na receptory ukázali, že fluvoxamínium-maleát je účinný blokátor spätného vychytávania sérotonínu *in vitro* ako aj *in vivo* a má minimálnu afinitu pre subtypy sérotonínových receptorov. Väzbová kapacita k alfa adrenergným, beta adrenergným, histamínovým, muskarínovým, cholinergným alebo dopamínovým receptorom je nepatrná.

Fluvoxamínium-maleát má vysokú afinitu k sigma-1 receptorom, kde pôsobí v terapeutických dávkach ako agonista.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Fluvoxamín je po perorálnom podaní úplne absorbovaný. Maximálne koncentrácie v plazme sa dosiahnu za 3 až 8 hodín od podania. Biologická dostupnosť je 53 %, z dôvodu „first-pass“ efektu. Farmakokinetika fluvoxamínium-maleátu nie je ovplyvnená sprievodným požitím jedla.

### Distribúcia

*In vitro* je väzba fluvoxamínium-maleátu na plazmatické proteíny cca 80 %. Distribučný objem u človeka je 25 l/kg.

### Metabolizmus

Fluvoxamínium-maleát sa intenzívne metabolizuje v pečeni. Hoci CYP2D6 je *in vitro* hlavným izoenzýmom zahrnutým do metabolizmu fluvoxamínium-maleátu, plazmatická koncentrácia u pomalých metabolizérov pre CYP2D6 nie je oveľa vyššia ako tá u rýchlych metabolizérov. Eliminačný polčas po jednorazovom podaní je približne 13 až 5 hodín, o niečo dlhší (17 až 22 hodín) je pri opakovanom podaní, keď sa rovnovážny stav zvyčajne dosiahne počas 10 až 14 dní.

Fluvoxamínium-maleát sa intenzívne metabolizuje v pečeni, hlavne oxidatívnou demetyláciou, pri ktorej vzniká najmenej 9 metabolitov, ktoré sú vylučované obličkami. Dva hlavné metabolity majú zanedbateľnú farmakologickú aktivitu. Ostatné metabolity sú farmakologicky neúčinné. Fluvoxamínium-maleát je silný inhibítor CYP1A2 a CYP2C19 a mierny inhibítor CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4.

Fluvoxamínium-maleát vykazuje lineárnu farmakokinetiku prvého radu. Ustálené koncentrácie sú vyššie ako vypočítané z údajov pre jednotlivú dávku a tento disproporčný vzostup je výraznejší vo vyšších denných dávkach.

### Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika fluvoxamínium-maleátu je podobná u zdravých dospelých, starších pacientov a pacientov s renálnou insuficienciou. Metabolizmus fluvoxamínium-maleátu je narušený u pacientov s chorobami pečene.

Plazmatické koncentrácie fluvoxamínium-maleátu v rovnovážnom stave boli dvakrát vyššie u detí (6 až 11 rokov) ako u mladistvých (12 až 17 rokov). Plazmatické koncentrácie u mladistvých sú podobné ako u dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Karcinogenita a mutagenita

Neexistuje žiadny dôkaz o karcinogenite alebo mutagenite fluvoxamínium-maleátu.

### Plodnosť a reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie u zvierat preukázali zníženie plodnosti, zvýšenú embryofetálnu úmrtnosť a zníženú hmotnosť plodu. Tieto následky sa prejavili pri expozícii 2-násobne presahujúcej terapeutické dávky u ľudí. Bola tiež pozorovaná zvýšená incidencia perinatálnej mortality u šteniat v pre- a postnatálnych štúdiách.

### Fyzická a psychická závislosť

Pri štúdií na opiciach nebola zistená možnosť vzniku návyku, tolerance a fyzickej závislosti, ani známky závislosti vôbec.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

manitol,  
kukuričný škrob,  
predželatinovaný kukuričný škrob,  
stearyl-fumarát sodný,  
koloidný oxid kremičitý.

*Filmový obal:*  
hypromelóza,  
makrogol 6000,  
mastenec,  
oxid titaničitý E171.

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

fevarin 50: 30 a 60 filmom obalených tabliet.  
fevarin 100: 15 a 30 filmom obalených tabliet.

Zabalené v PVC/PVDC/Al blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viatris Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Fevarin 50: 30/0055/97-S  
Fevarin 100: 30/0098/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. februára 1997  
Dátum predĺženia registrácie: 24. mája 2007

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

09/2022