

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fluoxetine Vitabalans 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje fluoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 20 mg fluoxetínu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORM

Filmom obalená tableta.

Svetlozelená, okrúhla, konvexná tableta s deliacou ryhou a priemerom 9 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí:

- Veľké depresívne epizódy.
- Obsedantno-kompulzívna porucha.
- Bulimia nervosa: fluoxetín je indikovaný ako doplnok ku psychoterapii na zmiernenie prejedania sa a aktivity zbavovania sa jedla.

Deti a dospievajúci vo veku 8 rokov a viac:

- Stredne závažné až závažné veľké depresívne epizódy, ak depresia neodpovedá na psychologickú terapiu po 4 – 6 sedeniach. Antidepresívne lieky sa majú poskytnúť dieťaťu alebo mladému človeku s depresiou stredného až ťažkého stupňa len v kombinácii so súbežnou psychologickou terapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Veľké depresívne epizódy

Dospelí a starší pacienti: Odporúčaná dávka je 20 mg denne. Dávkovanie sa má posúdiť a upraviť v prípade potreby do 3 až 4 týždňov od začatia liečby a potom podľa toho, ako sa považuje za klinicky potrebné. Hoci u niektorých pacientov môže byť zvýšený potenciál pre nežiaduce účinky pri vyšších dávkach, pri nedostatočnej odpovedi na 20 mg sa dávka môže postupne zvyšovať až na maximum 60 mg (pozri časť 5.1). Úpravy dávkovania sa majú robiť opatrne a individuálne u každého pacienta tak, aby sa pacienti udržiavali na najnižšej účinnej dávke.

Pacienti s depresiou sa majú liečiť dostatočne dlhú dobu, minimálne 6 mesiacov, aby sa zaistilo, že sú zbavení symptómov.

Obsedantno-kompulzívna porucha

Dospelí a starší pacienti: Odporúčaná dávka je 20 mg denne. Hoci u niektorých pacientov môže byť zvýšený potenciál pre nežiaduce účinky pri vyšších dávkach, pri nedostatočnej odpovedi na 20 mg po dvoch týždňoch, sa dávka môže postupne zvyšovať až na maximum 60 mg.

Ak sa do 10 týždňov nepozoruje žiadne zlepšenie, liečba fluoxetínom sa má zväziť. Ak sa dosiahla dobrá terapeutická odpoveď, v liečbe sa môže pokračovať v dávkach upravených na individuálnej báze. Hoci neexistujú systémové štúdie na zodpovedanie otázky, ako dlho pokračovať v liečbe fluoxetínom, OKP (obsedantno-kompulzívna porucha) je chronickým ochorením a je primerané zväziť pokračovanie nad 10 týždňov u pacientov odpovedajúcich na liečbu. Úpravy dávkovania sa majú robiť opatrne a individuálne u každého pacienta tak, aby sa pacient udržiaval na najnižšej účinnej dávke. Potreba liečby sa má pravidelne prehodnocovať. Niektorí lekári presadzujú súbežnú behaviorálnu psychoterapiu pre pacientov, ktorí na farmakoterapiu odpovedali pozitívne.

Dlhodobá účinnosť (dlhšia ako 24 týždňov) u OKP nebola preukázaná.

Bulimia nervosa

Dospelí a starší pacienti: Odporúčaná dávka je 60 mg/deň. Dlhodobá účinnosť (dlhšia ako 3 mesiace) pri bulimia nervosa nebola preukázaná.

Všetky indikácie

Dospelí: Odporúčaná dávka sa môže zvýšiť alebo znížiť. Dávky vyššie ako 80 mg/deň neboli systematicky vyhodnotené.

Fluoxetín sa môže podávať ako jedna alebo rozdelená dávka, počas alebo medzi jedlami.

Po skončení liečby budú liečivá pretrvávajúť v tele ešte týždne. Toto treba mať na pamäti pri začatí aj ukončení liečby.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 8 rokov a viac (stredne závažné až závažné veľké depresívne epizódy)

Liečba sa má začať a sledovať pod dohľadom odborníka. Úvodná dávka je 10 mg. Úpravy dávok sa majú robiť opatrne na individuálnej báze, aby sa pacient udržiaval na najnižšej účinnej dávke.

Po jednom až dvoch týždňoch sa táto dávka môže zvýšiť na 20 mg/deň. Skúsenosti z klinických skúšaní s dennými dávkami vyššími ako 20 mg sú minimálne. Existujú len obmedzené údaje o liečbe dlhšej ako 9 týždňov.

Deti s nižšou hmotnosťou

Tým, že u detí s nižšou hmotnosťou sú vyššie plazmatické hladiny lieku, terapeutický účinok sa môže dosiahnuť podávaním nižších dávok (pozri časť 5.2).

Po 6 mesiacoch liečby pediatrických pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, sa má prehodnotiť pokračovanie liečby. Ak sa počas 9 týždňov nedosiahne žiadny klinický prínos, liečba sa má znovu zväziť.

Starší pacienti

Pri zvyšovaní dávky sa odporúča postupovať s opatrnosťou a denná dávka nemá vo všeobecnosti prekročiť 40 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 60 mg/deň.

U pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2) alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky s potenciálom pre interakcie s fluoxetínom (pozri časť 4.5), sa má zväziť nižšia dávka alebo jej podávanie menej často (napr. 20 mg každý druhý deň).

Abstinénčné symptómy pozorované po ukončení liečby fluoxetínom

Náhlemu ukončeniu liečby je potrebné predísť. Pri ukončení liečby fluoxetínom sa má dávka postupne znižovať po dobu najmenej jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko abstinénčných reakcií (pozri časti 4.4. a časť 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po skončení liečby objavia nepriaznivé symptómy, môže sa zvážiť obnovenie predtým predpísanej dávky. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale ešte pomalším tempom.

Spôsob podávania

Fluoxetine Vitabalans filmom obalené tablety sú určené len na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

Fluoxetín je kontraindikovaný v kombinácii s ireverzibilnými, neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (napr. iproniazid) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Fluoxetín je kontraindikovaný v kombinácii s metoprololom, ktorý sa používa pri srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia - deti a dospievajúci vo veku do 18 rokov

V klinických skúšaní sa medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami častejšie zaznamenali suicidálne správanie (pokusy a myšlienky na samovraždu) a hostilita (najmä agresivita, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom. Fluoxetín sa u detí a dospievajúcich vo veku 8 až 18 rokov má používať na liečbu stredne závažných až závažných veľkých depresívnych epizód a nemá sa používať v iných indikáciách. Ak je klinicky nevyhnutné začať liečbu, pacient má byť starostlivo sledovaný, pretože sa môžu objaviť suicidálne symptómy. Navyše sú dostupné iba obmedzené údaje o dlhodobom účinku na bezpečnosť u detí a dospievajúcich, vrátane účinkov na rast, pohlavné dospievanie a kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj (pozri časť 5.3).

V 19-týždňovom klinickom skúšaní sa u detí a dospievajúcich liečených fluoxetínom pozoroval znížený prírastok výšky a hmotnosti (pozri časť 5.1). Nebolo stanovené, či existuje účinok na dosiahnutie bežnej výšky dospelého človeka. Možnosť oneskorenej puberty sa nedá vylúčiť (pozri časti 5.3 a 4.8). Rast a pubertálny vývoj (výška, váha a škála podľa Tannera) sa má preto počas a po skončení liečby fluoxetínom sledovať. Ak sa jeden z nich spomalí, má sa zvážiť konzultácia s pediatrom.

V pediatrických skúšaní boli často zaznamenané mánie a hypománie (pozri časť 4.8). Odporúča sa preto pravidelné sledovanie výskytu mánie/hypománie. Ak sa pacient dostane do manickej fázy, liečba fluoxetínom sa má ukončiť.

Je dôležité, aby predpisujúci lekár starostlivo zvážil riziká a prínosy liečby s dieťaťom/mladým pacientom a/alebo s jeho rodičmi.

Vyrážka a alergické reakcie

Boli zaznamenané vyrážka, anafylaktoidné udalosti a progresívne systémové udalosti, niekedy závažné (týkajúce sa pokožky, obličiek, pečene alebo pľúc). Pri objavení sa vyrážky alebo iného prejavu alergie, pri ktorom nie je možné identifikovať alternatívnu etiológiu, sa má liečba fluoxetínom ukončiť.

Záchvaty

Pri užívaní antidepresív sú záchvaty potenciálnym rizikom. U pacientov, ktorí majú v anamnéze záchvaty, sa má liečba fluoxetínom, podobne ako inými antidepresívami, začať opatrne. Liečba sa má

ukončiť u každého pacienta, u ktorého sa objavia záchvaty alebo u ktorého sa zvýši ich frekvencia. Fluoxetín sa nemá podávať pacientom s nestabilným záchvatovitým ochorením/epilepsiou a pacienti s kontrolovanou epilepsiou majú byť starostlivo sledovaní (pozri časť 4.5).

Elektrokonvulzívna liečba (ECT)

Keďže boli zriedkavo zaznamenané prípady predĺžených záchvatov u pacientov liečených fluoxetínom, ktorí dostávali ECT liečbu, odporúča sa opatrnosť.

Mánia

Antidepresíva sa majú opatrne podávať pacientom s mániou/hypomániou v anamnéze. Ako u všetkých antidepresív, liečba fluoxetínom sa má ukončiť, ak sa pacient dostane do manickej fázy.

Hepatálna/renálna funkcia

Fluoxetín sa značne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa obličkami. U pacientov so signifikantnou hepatálnou dysfunkciou sa odporúča nižšia dávka, *napr.* dávkovanie každý druhý deň. Po 2 mesiacoch podávania fluoxetínu 20 mg/deň pacientom so závažným zlyhaním obličiek (GFR<10 ml/min), ktorí potrebujú dialýzu, boli plazmatické hladiny fluoxetínu alebo norfluoxetínu rovnaké v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou.

Tamoxifén

Fluoxetín, silný inhibitor CYP2D6, môže viesť k zníženiu koncentrácií endoxifénu, jednému z najdôležitejších aktívnych metabolitov tamoxifénu. Fluoxetínu je preto potrebné sa vždy vyhnúť v priebehu liečby tamoxifénom (pozri časť 4.5).

Kardiovaskulárne účinky

Počas obdobia po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej arytmie vrátane torsades de pointes (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Fluoxetín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ochoreniami, ako je kongenitálny syndróm dlhého QT intervalu, predĺženie QT intervalu v rodinnej anamnéze, alebo s inými klinickými stavmi, ktoré môžu viesť k arytmiám (*napr.* hypokaliémia, hypomagneziémia, bradykardia, akútny infarkt myokardu alebo dekompenzované zlyhanie srdca), alebo so zvýšenou expozíciou fluoxetínu (*napr.* porucha funkcie pečene).

Ak sa lieči pacient so stabilnou chorobou srdca, pred začatím liečby sa má zvážiť EKG kontrola.

Ak sa počas liečby fluoxetínom objavia znaky srdcovej arytmie, liečba sa má prerušiť a má sa vykonať EKG kontrola.

Strata hmotnosti

U pacientov užívajúcich fluoxetín sa môže vyskytnúť strata hmotnosti, ale zvyčajne je úmerná telesnej hmotnosti na začiatku užívania.

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI zmeniť glykemickú kontrolu. Počas liečby fluoxetínom sa vyskytla hypoglykémia a po skončení liečby hyperglykémia. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych hypoglykemík.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom myšlienok na samovraždu, sebapoškodzovania a samovraždy (udalostí spojených so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu signifikantnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí objaviť počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Aj iné psychiatrické ochorenia, pri ktorých sa fluoxetín predpisuje, môžu byť spojené so zvýšeným rizikom udalostí spojených so samovraždou. Okrem toho tieto stavy môžu byť komorbidné s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia, ako pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou, majú byť preto dodržiavané aj u pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Je známe, že pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou, ktorí majú signifikantný stupeň samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov a majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami preukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacienti a obzvlášť pacienti s vysokým rizikom majú byť starostlivo monitorovaní najmä na začiatku liečby a po zmenách dávok. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania ktoréhokoľvek výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyklých zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc okamžite, ako sa tieto symptómy objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie fluoxetínu je spojené s rozvojom akatízie, pre ktorú je charakteristická subjektívne nepríjemný alebo úzkostný nepokoj a potreba pohybovať sa, často sprevádzaná neschopnosťou dlhšie sedieť alebo stáť. Vyskytuje sa najmä počas prvých pár týždňov liečby. U pacientov trpiacich týmito symptómami môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

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.

Abstinenčné symptómy pozorované po ukončení liečby SSRI

Abstinenčné symptómy pri ukončení liečby sú časté, najmä v prípade náhleho ukončenia liečby (pozri časť 4.8). V klinických skúšaniach sa po ukončení liečby vyskytli nežiaduce udalosti u približne 60 % pacientov v oboch skupinách, aj s fluoxetínom, aj s placebom. Z týchto nežiaducich udalostí bolo závažného charakteru 17 % v skupine s fluoxetínom a 12 % v skupine s placebom.

Riziko abstinenčných symptómov môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky a dávky terapie a rýchlosti znižovania dávky. Závrät, poruchy zmyslov (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), asténia, vzrušenie alebo anxieta, nauzea a/alebo vracanie, tremor a bolesť hlavy sú najčastejšie zaznamenanými reakciami. Vo všeobecnosti sú tieto symptómy mierne až stredne závažné; u niektorých pacientov však môžu byť závažnej intenzity. Obvykle sa vyskytnú už počas prvých niekoľkých dní po ukončení liečby. Tieto symptómy obvykle vymiznú a vyriešia sa do 2 týždňov, hoci u niektorých jednotlivcov môžu trvať dlhšie (2 - 3 mesiace alebo viac). Odporúča sa preto, aby sa fluoxetín pri ukončení liečby znižoval postupne počas doby minimálne jedného až dvoch týždňov podľa potrieb pacienta (pozri „Abstinenčné symptómy pozorované po ukončení liečby fluoxetínom“, časť 4.2).

Krvácanie

Pri SSRI boli zaznamenané abnormality kožného krvácania, ako sú ekchymóza a purpura. Ekchymóza bola počas liečby fluoxetínom zaznamenaná ako nie veľmi častá udalosť. Iné hemoragické prejavy (napr. gynekologické krvácanie, gastrointestinálne krvácanie a iné kožné alebo slizničné krvácania) boli zaznamenané zriedkavo. Opatrnosť sa odporúča u pacientov, ktorí užívajú SSRI, najmä súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. atypické antipsychotiká, ako je klozapín, fenotiazíny, väčšina TCA, aspirín, NSAID) alebo iné lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania, ako aj u pacientov s poruchami krvácania v anamnéze (pozri časť 4.5).

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).

Mydriáza

Mydriáza sa zaznamenala v súvislosti s fluoxetínom; opatrnosť je preto potrebná pri predpisovaní fluoxetínu pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientom s rizikom akútneho glaukómu s úzkym uhlom.

Sérotonínový syndróm alebo príznaky podobné neuroleptickému malignému syndrómu

V zriedkavých prípadoch bol v spojení s liečbou fluoxetínom, najmä pri podávaní v kombinácii s ďalšími sérotonergne pôsobiacimi liekmi (medzi nimi napr. L-tryptofán) a/alebo neuroleptikami, zaznamenaný vývoj udalostí podobných sérotonínovému syndrómu alebo neuroleptickému malignému syndrómu (pozri časť 4.5). Keďže tieto syndrómy môžu viesť k potenciálne život ohrozujúcim stavom, liečba fluoxetínom sa má ukončiť, ak sa také udalosti (charakterizované skupinami symptómov, ako je hypertermia, strnulosť, myoklónia, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi výkyvmi známok života, zmeny v duševnom stave zahŕňajúce zmätenosť, podráždenosť a extrémny nepokoj s progresom k delíriu a kóme) vyskytnú a má sa začať podporná symptomatická liečba.

Ireverzibilné neselektívne inhibitory monoaminoxidázy (napr. iproniazid)

Niekoľko prípadov závažných a niekedy fatálnych reakcií sa hlásilo u pacientov, ktorí dostávali SSRI v kombinácii s ireverzibilným neselektívnym inhibítorom monoaminoxidázy (IMAO).

Tieto prípady vykazovali príznaky pripomínajúce sérotonínový syndróm (ktorý môže byť zamenený s (alebo diagnostikovaný ako) neuroleptickým maligným syndrómom). Cyproheptadín alebo dantrolén môžu pacientom, ktorí takéto reakcie zaznamenali, pomôcť. Symptómy liekovej interakcie s IMAO zahŕňajú: hypertermiu, rigiditu, myoklóniu, autonómnu nerovnováhu s možnými rýchlymi výkyvmi vitálnych znakov, zmeny psychického stavu zahŕňajúce zmätenosť, podráždenosť a extrémny nepokoj s progresom k delíriu a kóme.

Fluoxetín je preto kontraindikovaný v kombinácii s ireverzibilným neselektívnym IMAO (pozri časť 4.3). Vzhľadom na dva týždne trvajúci účinok IMAO sa liečba fluoxetínom má začať 2 týždne po ukončení liečby ireverzibilným neselektívnym IMAO. Podobne pred začatím liečby ireverzibilným, neselektívnym IMAO má po ukončení liečby fluoxetínom uplynúť najmenej 5 týždňov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Polčas

Pri zvažovaní farmakodynamických alebo farmakokinetických liekových interakcií (napr. pri prechode z fluoxetínu na iné antidepresíva) treba mať na pamäti dlhé polčasy eliminácie ako fluoxetínu, tak aj norfluoxetínu (pozri časť 5.2).

Kontraindikované kombinácie

Ireverzibilné, neselektívne inhibitory monoaminoxidázy (napr. iproniazid)

Niekoľko prípadov závažných a niekedy fatálnych reakcií sa hlásilo u pacientov, ktorí dostávali SSRI v kombinácii s ireverzibilným, neselektívnym inhibítorom monoaminoxidázy (IMAO).

Tieto prípady vykazovali príznaky pripomínajúce sérotonínový syndróm (ktorý môže byť zamenený s [alebo diagnostikovaný ako] neuroleptickým maligným syndrómom). Cyproheptadín alebo dantrolén môžu pacientom, ktorí takéto reakcie zaznamenali, pomôcť. Symptómy liekovej interakcie s IMAO zahŕňajú: hypertermiu, rigiditu, myoklóniu, autonómnu nerovnováhu s možnými rýchlymi výkyvmi vitálnych znakov, zmeny psychického stavu zahŕňajúce zmätenosť, podráždenosť a extrémny nepokoj s progresom k delíriu a kóme.

Fluoxetín je preto kontraindikovaný v kombinácii s ireverzibilným, neselektívnym IMAO (pozri časť 4.3). Vzhľadom na dva týždne trvajúci účinok IMAO sa liečba fluoxetínom má začať 2 týždne po ukončení liečby ireverzibilným, neselektívnym IMAO. Podobne pred začatím liečby ireverzibilným, neselektívnym IMAO má po ukončení liečby fluoxetínom uplynúť najmenej 5 týždňov.

Metoprolol, ktorý sa používa pri srdcovom zlyhaní

Riziko nežiaducich udalostí metoprololu vrátane nadmernej bradykardie môže byť zvýšené z dôvodu inhibície jeho metabolizmu fluoxetínom (pozri časť 4.3).

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Tamoxifén

Farmakokinetické interakcie medzi inhibítormi CYP2D6 a tamoxifénom, preukazujúce 65 % – 75 % zníženie plazmatických hladín jednej z viacerých aktívnych foriem tamoxifénu, t.j. endoxifén, sa zaznamenali v literatúre. V niektorých štúdiách sa zaznamenala znížená účinnosť tamoxifénu pri súbežnom použití niektorých antidepresív typu SSRI. Keďže znížený účinok tamoxifénu sa nemôže vylúčiť, súbežnému podaniu so silnými inhibítormi CYP2D6 (vrátane fluoxetínu) je potrebné sa vyhnúť, kedykoľvek je to možné (pozri časť 4.4).

Alkohol

Pri formálnom testovaní fluoxetín nezvyšoval hladiny alkoholu v krvi, ani nezosilňoval účinky alkoholu. Kombinácia SSRI liečby a alkoholu sa však neodporúča.

IMAO-A vrátane linezolidu a metyltionínchlorid (metylénová modrá)

Riziko sérotonínového syndrómu vrátane hnačky, tachykardie, potenia, tremoru, zmätenosti alebo kómy. Ak nie je možné sa vyhnúť súbežnému použitiu týchto liečiv s fluoxetínom, je potrebné zabezpečiť dôkladné klinické sledovanie a súbežné látky sa majú začať podávať v nižších odporúčaných dávkach (pozri časť 4.4).

Mequitazín

Riziko nežiaducich udalostí mequitazínu (ako je predĺženie QT intervalu) môže byť zvýšené z dôvodu inhibície jeho metabolizmu fluoxetínom.

Kombinácie, ktoré si vyžadujú opatrnosť

Fenytóin

Zmeny hladín v krvi sa pozorovali pri kombinácii s fluoxetínom. V niektorých prípadoch sa vyskytli prejavy toxicity. Treba zvážiť opatrnú titráciu dávkovania súbežného lieku a sledovanie klinického stavu.

Sérotonergné lieky (lítium, tramadol, buprenorfin, triptány, tryptofán, selegilín (IMAO-B), ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum))

Existujú hlásenia o miernej forme sérotonínového syndrómu, ak bolo SSRI podané spolu s liekmi, ktoré majú tiež sérotonergný účinok. Súbežné použitie fluoxetínu s týmito liekmi si preto vyžaduje opatrnosť, s dôkladnejším a častejším klinickým sledovaním (pozri časť 4.4).

Predĺženie QT intervalu

Neuskutočnili sa farmakokinetické a farmakodynamické štúdie medzi fluoxetínom a inými liekmi, ktoré predlžujú QT interval. Aditívny účinok fluoxetínu a týchto liekov nie je možné vylúčiť. Súbežné podanie fluoxetínu s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, antipsychotiká (napr. deriváty fenotiazínu, pimozid, haloperidol), tricyklické antidepresíva, niektoré antimikrobiálne látky (napr. sparfloxacin, moxifloxacin, i.v. erytromycín, pentamidín), antimalariká, najmä halofantrín, niektoré antihistaminiká (astemizol, mizolastín), si preto vyžaduje opatrnosť (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (perorálne antikoagulantia, ktorýkoľvek ich mechanizmus, antiagregancia krvných doštičiek vrátane aspirínu a NSAID)

Riziko zvýšeného krvácania. Má sa vykonať klinické sledovanie a častejšie sledovanie INR s perorálnymi antikoagulantiami. Počas liečby fluoxetínom a po jej skončení môže byť vhodná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 4.8).

Cyproheptadín

Existujú hlásenia jednotlivých prípadov zníženej antidepresívnej účinnosti fluoxetínu, ak sa používa v kombinácii s cyproheptadínom.

Lieky indukujúce hyponatriémiu

Hyponatriémia je nežiaducim účinkom fluoxetínu. Použitie v kombinácii s inými látkami spojenými s hyponatriémiou (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín a oxkarbazepín) môže viesť k zvýšenému riziku (pozri časť 4.8).

Lieky, ktoré znižujú prah spôsobujúci vznik epilepsie

Záchvaty sú nežiaducim účinkom fluoxetínu. Použitie v kombinácii s inými látkami, ktoré môžu znižovať prah pre vznik záchvatov (napríklad TCA, iné SSRI, fenotiazíny, butyrofenóny, meflochín, chlorochín, bupropión, tramadol) môže viesť k zvýšenému riziku.

Iné lieky metabolizované prostredníctvom CYP2D6

Fluoxetín je silný inhibítor enzýmu CYP2D6, a preto súbežná liečba liekmi, ktoré sa tiež metabolizujú týmto enzymatickým systémom, môže viesť k liekovým interakciám; sú to najmä tie lieky, ktoré majú úzky terapeutický index (ako je flekainid, propafenón a nebivolol) a tie, ktoré sa titrujú, ale aj s atomoxetínom, karbamazepínom, tricyklickými antidepresívami a rizperidónom. Majú sa začať používať alebo nastaviť na najnižšiu koncovú dávku z ich dávkovacieho rozsahu. Môže sa to týkať aj prípadu, ak sa fluoxetín užíval v predošlých 5 týždňoch.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych chýb súvisiacich s užívaním fluoxetínu počas prvého trimestra. Mechanizmus vzniku nie je známy. Celkové údaje naznačujú, že riziko narodenia sa dieťaťa s kardiovaskulárnou chybou matke po expozícii fluoxetínu je približne 2/100 v porovnaní od očakávaného výskytu týchto chýb približne 1/100 v celkovej populácii.

Epidemiologické údaje naznačujú, že použitie SSRI počas gravidity, najmä počas pokročilého štádia gravidity, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej plúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. V celkovej populácii sa vyskytuje 1 až 2 prípady PPHN na 1 000 tehotenstiev.

Okrem toho sa fluoxetín síce môže užívať počas gravidity, má sa postupovať s opatnosťou, najmä v neskorých štádiách gravidity alebo tesne pred pôrodom, keďže sa u novorodencov zaznamenalo niekoľko iných účinkov: podráždenosť, tremor, hypotónia, pretrvávajúci plač, problémy so satím alebo so spánkom. Tieto symptómy môžu indikovať buď sérotonergné účinky alebo abstinenčný syndróm. Čas výskytu a trvanie týchto symptómov môže súvisieť s dlhým biologickým polčasom fluoxetínu (4 - 6 dní) a jeho aktívneho metabolitu norfluoxetínu (4 - 16 dní).

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).

Dojčenie

O fluoxetíne a jeho metabolite norfluoxetíne je známe, že sa vylučujú do materského mlieka u ľudí. Nežiaduce udalosti boli zaznamenané u dojčených detí. Ak sa liečba fluoxetínom považuje za nevyhnutnú, má sa zvážiť ukončenie dojčenia; ak sa však v dojčení pokračuje, má sa predpísať najnižšia účinná dávka fluoxetínu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že fluoxetín môže mať vplyv na kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Hlásenia prípadov u ľudí s niektorými SSRI preukázali, že účinok na kvalitu spermií je reverzibilný. Vplyv na fertilitu u ľudí sa doteraz nepozoroval.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fluoxetín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci sa u fluoxetínu nepreukázalo, že by ovplyvňoval psychomotorický výkon u zdravých

dobrovoľníkov, každý psychoaktívny liek môže zhoršiť úsudok alebo schopnosti. Pacientom sa má odporučiť vyhnúť sa vedeniu vozidla alebo prevádzkovaniu nebezpečného stroja, až kým nie je odôvodnene isté, že ich výkon nie je ovplyvnený.

4.8 Nežiaduce účinky

a) Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených fluoxetínom boli bolesť hlavy, nauzea, insomnia, únava a hnačka. Intenzita a frekvencia nežiaducich účinkov sa môže znižovať a vo všeobecnosti nevedie k ukončeniu liečby.

b) Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe fluoxetínom u dospelých a v pediatrickej populácii. Niektoré z týchto nežiaducich reakcií sú spoločné s inými SSRI.

Nasledujúce frekvencie boli vypočítané z klinických skúšaní u dospelých (n = 9 297) a zo spontánneho hlásenia.

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 $< 1/1\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				
			Trombocytopénia Neutropénia Leukopénia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
			Anafylaktická reakcia Sérová choroba	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>				
			Neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>				
	Znížená chuť do jedla ¹		Hyponatriémia	
<i>Psychické poruchy</i>				
Insomnia ²	Anxieta Nervozita Nepokoj Tenzia Znížené libido ³ Porucha spánku Neobvyklé sny ⁴	Depersonalizácia Povznášajúca nálada Euforická nálada Poruchy myslenia Abnormálny orgazmus ⁵ Bruxizmus Samovražedné myšlienky a správanie ⁶	Hypománia Mánia Halucinácie Nepokoj Záchvaty paniky Zmätenosť Dysfémia Agresivita	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolesť hlavy	Poruchy pozornosti Závrat Dysgeúzia Letargia Somnolencia ⁷ Tremor	Psychomotorická hyperaktivita Dyskinéza Ataxia Porucha rovnováhy Myoklonia Porucha pamäte	Krč Akatízia Bukoglosálny syndróm Sérotonínový syndróm	

<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané videnie	Mydriáza		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinitus		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				
	Palpitácie Predĺžený QT interval na elektrokardiograme		Ventrikulárna arytmia vrátane torsades de pointes	
<i>Poruchy ciev</i>				
	Sčervenanie ⁸	Hypotenzia	Vaskulitída Vazodilatácia	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	Zívanie	Dyspnoe Epistaxa	Faryngitída Pulmonárne udalosti (zápalové procesy rôznej histopatológie a/alebo fibróza) ⁹	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
Hnačka Nauzea	Vracanie Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia Gastrointestinálne krvácanie ¹⁰	Bolesť pažeráka	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				
			Idiosynkratická hepatitída	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
	Vyrážka ¹¹ Urtikária Pruritus Hyperhidróza	Alopécia Zvýšený sklon k tvorbe modrín Studený pot	Angioedém Ekchymóza Fotosenzitívna reakcia Purpura Multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	Artralgia	Svalové zášklby	Myalgia	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
	Časté močenie ¹²	Dyzúria	Retencia moču Porucha močenia	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
	Gynekologické krvácanie ¹³ Erektálna dysfunkcia Porucha ejakulácie ¹⁴	Sexuálna dysfunkcia	Galaktorea Hyperprolaktinémia Priapizmus	Popôrodné krvácanie ¹⁵
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
Únava ¹⁶	Pocit nervozity Zimnica	Nevolnosť Abnormálny pocit Pocit chladu Pocit horúčavy	Slizničné krvácanie	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				
	Pokles telesnej		Zvýšenie hladiny	

	hmotnosti		transamináz Zvýšenie hladiny gamaglutamyltransfe- rázy	
--	-----------	--	---	--

¹ Zahŕňa anorexiu.

² Zahŕňa skoré ranné vstávanie, počiatočnú insomniu, strednú insomniu.

³ Zahŕňa stratu libida.

⁴ Zahŕňa nočné mory.

⁵ Zahŕňa anorgazmiu.

⁶ Zahŕňa dokonanú samovraždu, depresívne samovražedné sklony, úmyselné sebapoškodzovanie, myšlienky na sebapoškodzovanie, samovražedné správanie, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, morbidne myšlienky, správanie vedúce k sebapoškodzovaniu. Tieto symptómy môžu byť spôsobené základným ochorením.

⁷ Zahŕňa hypersomniu, sedáciu.

⁸ Zahŕňa nával horúčavy.

⁹ Zahŕňa atelektázu, intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitídu.

¹⁰ Zahŕňa najčastejšie gingiválne krvácanie, hematemézu, hematochéziu, rektálne krvácanie, hemoragickú hnačku, melénu a žalúdočné ulcerózne krvácanie.

¹¹ Zahŕňa erytém, exfoliatívnu vyrážku, vyrážku z tepla, vyrážku, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, vezikulárnu vyrážku, pupočnú erytematóznu vyrážku.

¹² Zahŕňa polakizúriu.

¹³ Zahŕňa cervikálne krvácanie, dysfunkciu maternice, maternicové krvácanie, genitálne krvácanie, menometrorágiu, menorágiu, metrorágiu, polymenoreu, postmenopauzálne krvácanie, silné maternicové krvácanie, vaginálne krvácanie.

¹⁴ Zahŕňa poruchu ejakulácie, dysfunkciu ejakulácie, predčasnú ejakuláciu, oneskorenú ejakuláciu, retrográdnú ejakuláciu.

¹⁵ Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

¹⁶ Zahŕňa asténiu.

c) Popis vybraných nežiaducich reakcií

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie: Prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania sa zaznamenali počas liečby fluoxetínom alebo skoro po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Zlomeniny kostí: Epidemiologické štúdie, vykonané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a viac preukázali zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a TCA. Mechanizmus vedúci k tomuto riziku nie je známy.

Abstinenčné symptómy pozorované po ukončení liečby fluoxetínom

Ukončenie liečby fluoxetínom často vedie k abstinenčným symptómom. Závrat, poruchy zmyslov (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), asténia, nepokoj alebo anxieta, nauzea a/alebo vracanie, tremor a bolesť hlavy sú najčastejšie zaznamenanými reakciami. Vo všeobecnosti sú tieto udalosti mierne až stredne závažné a spontánne miznúce; u niektorých pacientov však môžu byť závažné a/alebo dlhodobé (pozri časť 4.4). Odporúča sa preto, že ak sa liečba fluoxetínom už viac nevyžaduje, má sa vykonať postupné ukončenie liečby postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

d) Pediatrická populácia (pozri časti 4.4 a 5.1)

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali špecificky alebo s rozdielnou frekvenciou v tejto populácii, sú opísané nižšie. Frekvencie týchto udalostí sú založené na pediatrických klinických skúšobných expozíciách (n = 610).

V pediatrických klinických skúšaniach bolo správanie spojené so samovraždou (pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky), hostilita (hlásili sa udalosti: zlosť, podráždenosť, agresivita, agitácia, syndróm aktivácie), manické reakcie, vrátane mánie a hypománie (bez predchádzajúcich epizód hlásených u týchto pacientov) a epistaxa častejšie zaznamenané a boli častejšie pozorované u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní so subjektmi s podaným placebom.

Jednotlivé prípady retardácie rastu boli zaznamenané aj pri použití v klinickej praxi (pozri tiež časť 5.1).

V klinických skúšaníach s pediatrickými pacientmi bola liečba fluoxetínom spojená so znížením hladín alkalickéj fosfatázy.

Jednotlivé prípady nežiaducich udalostí potenciálne indikujúcich oneskorené sexuálne dozrievanie alebo sexuálnu dysfunkciu boli zaznamenané z pediatrického klinického použitia (pozri tiež časť 5.3).

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

Prípady predávkovania fluoxetínom samotným mali obvykle mierny priebeh. Symptómy predávkovania zahŕňali nauzeu, vracanie, záchvaty, kardiovaskulárnu dysfunkciu v rozpätí od asymptomatických arytmií (vrátane nodálneho rytmu a ventrikulárnych arytmií) alebo zmeny na EKG poukazujúce na predĺženie QTc až po zástavu srdca (vrátane veľmi zriedkavých prípadov Torsades de Pointes), pľúcnu dysfunkciu a znaky zmeneného stavu CNS od excitácie až po kómu. Fatalita pripisovaná predávkovaniu fluoxetínom samotným bola mimoriadne zriedkavá.

Liečba

Odporúča sa sledovanie kardiálnych a vitálnych znakov spolu so všeobecnými symptomatickými a podpornými meraniami. Nie je známe špecifické antidotum.

Vynútená diuréza, dialýza, hemoperfúzia a výmenná transfúzia sú len nepravdepodobne prospešné. Aktivne uhlie, ktoré sa môže použiť spolu so sorbitolom, môže byť rovnako alebo viac účinné ako vracanie alebo výplach. Pri riešení predávkovania zvážte možnosť predávkovania viacerými liekmi. Dlhšia doba podrobného lekárskeho sledovania môže byť potrebná u pacientov, ktorí užívali nadmerné množstvá tricyklického antidepresíva, ak súbežne alebo v nedávnej dobe užívali tiež fluoxetín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, ATC kód: N06AB03.

Fluoxetín je selektívnym inhibítorom spätného vychytávania sérotonínu a tento pravdepodobne zodpovedá za mechanizmus účinku. Fluoxetín prakticky nemá afinitu k ďalším receptorom, ako sú α_1 , α_2 - a β -adrenergné; sérotonergné; dopaminergné; histaminergné₁; muskarínové a GABA receptory.

Veľké depresívne epizódy: Klinické skúšaníach u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami boli vykonávané v porovnaní s placebom a kontrolami na liečivo. Pri meraní pomocou Hamiltonovej škály depresie (HAM-D) sa preukázalo, že fluoxetín je signifikantne účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách fluoxetín dosiahol signifikantne vyššiu mieru odpovede (definovanej 50% znížením skóre HAM-D) a remisie v porovnaní s placebom.

Odpoveď na dávku: Pri štúdiách so stálou dávkou u pacientov s veľkými depresiami existuje lineárna závislosť odpovede na dávke, ktorá neposkytuje náznak výhody vo výrazoch účinnosti pri použití vyšších dávok ako odporúčaných. Napriek tomu je klinickou skúsenosťou, že vzostupná úprava dávky môže byť pre niektorých pacientov prínosom.

Obsedantno-kompulzívna porucha: V krátkodobých skúšaní (kratších ako 24 týždňov) fluoxetín preukázal, že je signifikantne účinnejším ako placebo. Terapeutický účinok bol pri dávke 20 mg/deň, ale vyššie dávky (40 alebo 60 mg/deň) vykazovali vyššiu mieru odpovede. V dlhodobých štúdiách (predĺžená fáza troch krátkodobých štúdií a štúdia prevencie relapsu) sa účinnosť nepreukázala.

Bulimia nervosa: V krátkodobých skúšaní (kratších ako 16 týždňov) u ambulantných pacientov spĺňajúcich DSM-III-R-kritériá pre bulimia nervosa preukázal fluoxetín v dávke 60 mg/deň, že je pri redukcii aktivít záchvatového prejedania sa a zbavovania sa jedla signifikantne účinnejší ako placebo. Pre dlhodobú účinnosť sa však nedá spraviť žiadny záver.

U pacientok spĺňajúcich diagnostické kritériá predmenštruačnej dysforickej poruchy (PMDD) podľa DSM-IV boli vykonané dve placebom kontrolované štúdie. Do štúdie boli zahrnuté pacientky so závažným zhoršením sociálnej a pracovnej funkcie a vzťahov s ostatnými. Pacientky užívajúce perorálnu antikoncepciu boli vyradené. V prvej štúdii s nepretržitým dávkovaním 20 mg denne počas 6 cyklov sa pozorovalo zlepšenie u primárneho parametra účinnosti (podráždenosť, anxieta a dysfória). V druhej štúdii s prerušovaným dávkovaním luteálnej fázy (20 mg denne počas 14 dní) počas 3 cyklov sa zlepšenie pozorovalo u primárneho parametra účinnosti (denný záznam skóre závažnosti problémov). Napriek tomu sa z týchto štúdií nedajú vyvodit' definitívne závery o účinnosti a trvaní liečby.

Veľké depresívne epizódy (deti a dospelávajúci): Vykonali sa klinické skúšania u detí a dospelávajúcich vo veku 8 rokov a viac v porovnaní s placebom. Fluoxetín v dávke 20 mg preukázal, že je v dvoch krátkodobých pivotných štúdiách signifikantne účinnejší ako placebo podľa zníženia celkového skóre škály „Childhood Depression Rating Scale-Revised“ (CDRS-R) a skóre škály „Clinical Global Impression of Improvement“ (CGI-I). U oboch štúdií pacienti splnili kritériá pre stredne závažnú až závažnú depresívnu epizódu (DSM-III alebo DSM-IV) v troch rôznych hodnoteniach praktickými detskými psychiatrami. Účinnosť v skúšaní s fluoxetínom môže závisieť od zahrnutia selektívnej patientskej populácie (takej, ktorá sa spontánne nevyliečila v rámci intervalu 3 - 5 týždňov a ktorej depresia napriek značnej starostlivosti pretrvávala). Existujú len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti pri liečbe dlhšej ako 9 týždňov. Vo všeobecnosti účinnosť fluoxetínu bola mierna. Miery odpovede (primárny cieľ, definovaný ako 30 % pokles skóre CDRS-R) preukázali štatisticky signifikantný rozdiel v jednej z dvoch pivotných štúdií (58 % pre fluoxetín verus 32 % pre placebo, $p = 0,013$; a 65 % pre fluoxetín verus 54 % pre placebo, $p = 0,093$). V týchto dvoch štúdiách priemerné absolútne zmeny v CDRS-R od začiatku až po koniec užívania boli 20 pre fluoxetín verus 11 pre placebo, $p = 0,002$; a 22 pre fluoxetín verus 15 pre placebo, $p < 0,001$.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Fluoxetín sa po perorálnom podaní dobre absorboval z gastrointestinálneho traktu. Biologická dostupnosť nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Distribúcia

Fluoxetín sa značne viaže na plazmatické proteíny (približne 95 %) a je široko distribuovaný (objem distribúcie: 20 - 40 l/kg). Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sú dosiahnuté po dávkovaní počas niekoľkých týždňov. Koncentrácie v rovnovážnom stave po dlhodobom dávkovaní sú podobné koncentráciám pozorovaným po 4 až 5 týždňoch.

Metabolizmus

Fluoxetín má nelineárny farmakokinetický profil so stratou prvého prechodu pečeňou („first-pass“ efekt). Maximálna plazmatická koncentrácia sa všeobecne dosahuje 6 až 8 hodín po podaní. Fluoxetín sa značne metabolizuje polymorfným enzýmom CYP2D6. Fluoxetín je primárne metabolizovaný pečeňou na účinný metabolit norfluoxetín (dezmetylfluoxetín) demetyláciou.

Eliminácia

Polčas eliminácie fluoxetínu je 4 až 6 dní a pre norfluoxetín 4 až 16 dní. Tieto dlhé polčasy zodpovedajú za pretrvávajúce lieku v organizme 5 - 6 týždňov po ukončení liečby. Vylučovanie prebieha hlavne (približne 60 %) prostredníctvom obličiek. Fluoxetín sa vylučuje do materského mlieka.

Rizikové populácie

Starší pacienti: Kinetické parametre u zdravých starších osôb sa v porovnaní s mladšími jedincami nemenia.

Deti a dospievajúci: Priemerná koncentrácia fluoxetínu u detí je približne 2-násobne vyššia ako koncentrácia pozorovaná u dospievajúcich a priemerná koncentrácia norfluoxetínu je 1,5-násobne vyššia. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave závisia od telesnej hmotnosti a sú vyššie u detí s nižšou hmotnosťou (pozri časť 4.2). Podobne ako u dospelých, fluoxetín a norfluoxetín sa značne naakumulovali po viacnásobnom perorálnom dávkovaní; koncentrácie v rovnovážnom stave boli dosiahnuté do 3 až 4 týždňov denného dávkovania.

Hepatálna insuficiencia: V prípade hepatálnej insuficiencie (alkoholická cirhóza) sa polčasy fluoxetínu a norfluoxetínu zvýšili na 7 a 12 dní. Má sa zvážiť nižšia alebo menej častá dávka.

Renálna insuficiencia: Po podaní jednorazovej dávky fluoxetínu u pacientov s miernou, strednou alebo úplnou (anúria) renálnou insuficienciou sa kinetické parametre pri porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi nezmenili. Po opakovanom podaní však môže byť pozorované zvýšenie plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z in vitro štúdií alebo štúdií na zvieratách neexistuje dôkaz o karcinogenicitě alebo mutagenicitě.

Štúdie na dospelých zvieratách

V 2-generačnej reprodukčnej štúdii na potkanoch fluoxetín nemal nežiaduce účinky na párenie alebo fertilitu potkanov, nebol teratogénny a neovplyvňoval rast, vývoj alebo reprodukčné parametre potomkov. Koncentrácie v strave pokryli dávky približne ekvivalentné 1,5; 3,9 a 9,7 mg fluoxetínu/kg telesnej hmotnosti. U samcov myší liečených fluoxetínom denne po dobu 3 mesiacov dávkou približne ekvivalentnou 31 mg/kg v strave sa preukázalo zníženie hmotnosti semenníkov a hypospermatogenéza. Táto veľkosť dávky však prekročila maximálnu tolerovanú dávku (MTD), pretože sa pozorovali signifikantné znaky toxicity.

V juvenilnej toxikologickej štúdii u CD potkanov podanie fluoxetín hydrochloridu 30 mg/kg/deň v 21. až 90. dni po narodení spôsobilo nevratnú testikulárnu degeneráciu a nekrózu, tvorenie vakuol v bunkách epitelu nadsemeníkov, nezrelosť a nečinnosť samičieho reprodukčného traktu a zníženú fertilitu. Oneskorenie sexuálnej zrelosti sa vyskytlo u samcov (10 a 30 mg/kg/deň) a samičiek (30 mg/kg/deň). Význam týchto nálezov u ľudí nie je známy. Potkanom podanie 30 mg/kg tiež znížilo dĺžku femuru v porovnaní s kontrolnými skupinami a spôsobilo degeneráciu kostrového svalstva, nekrózu a regeneráciu. Pri 10 mg/kg/deň plazmatické hladiny dosiahnuté u zvierat boli približne 0,8- až 8,8-násobkom (fluoxetín) a 3,6- až 23,2-násobkom (norfluoxetín) hodnôt obvykle pozorovaných u pediatrických pacientov. Pri 3 mg/kg/deň plazmatické hladiny dosiahnuté u zvierat boli približne 0,04 až 0,5-násobkom (fluoxetín) a 0,3 až 2,1-násobkom (norfluoxetín) hodnôt obvykle pozorovaných u pediatrických pacientov.

Štúdia u mladých myší ukázala, že inhibícia sérotonínového transportéra bráni prírastku tvorby kostí. Toto zistenie sa zdá byť podporené klinickými nálezmi. Reverzibilita tohto javu nebola stanovená.

Iná štúdia u mladých myší (liečených v 4. až 21. dni po narodení) preukázala, že inhibícia sérotonínového transportéra mala dlhotrvajúce účinky na správanie myší. Neexistuje informácia o tom, či tento účinok bol reverzibilný. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
predželatinovaný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
indigokarmín, hliníkový lak (E 132)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 20, 30, 60 a 100 tabliet v blistri (PVC/Al).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FÍNSKO
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0280/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022