

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MAGRILAN 20 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje fluoxetínium-chlorid, ekvivalent k 20 mg fluoxetínu.

Pomocné látky so známym účinkom: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 105 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tvrdé želatínové kapsuly, horná časť je svetlomodrá, spodná biela, obe sú nepriehľadné, obsahujú biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

- Depresívne epizódy.
- Obsedantno-kompulzívna porucha.
- Mentálna bulímia: MAGRILAN sa indikuje ako doplnok ku psychoterapii na zníženie záchvatového prejedania sa a aktivity zbavovania sa jedla.

Dospievajúci a deti vo veku 8 rokov a starší

- Stredne ťažké až ťažké depresívne epizódy, ak depresia nereaguje na psychologickú terapiu po 4-6 sedeniach. Antidepresívne lieky sa majú poskytnúť dieťaťu alebo dospievajúcemu s depresiou stredného až ťažkého stupňa len v kombinácii so súbežnou psychologickou terapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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 nastať zvýšený potenciál pre vedľajšie účinky pri vyšších dávkach lieku, pri nedostatočnej odozve na 20 mg sa dávka môže postupne zvyšovať až na maximum 60 mg (pozri časť 5.1). Úpravy dávkovania sa majú robiť opatrne a podľa jednotlivého 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 pri vyšších dávkach lieku nastať zvýšený potenciál pre vedľajšie účinky, pri nedostatočnej odozve na 20 mg po dvoch týždňoch, sa dávka môže postupne zvyšovať až na maximum 60 mg.

Ak sa do 10 týždňov nezistí žiadne zlepšenie, liečba fluoxetínom sa má znovu zvážiť. Ak sa dosiahla dobrá terapeutická odpoveď, v liečbe sa môže pokračovať s dávkovaním nastaveným podľa jednotlivého pacienta. Hoci neexistujú systémové štúdie na zodpovedanie otázky, ako dlho pokračovať v liečbe fluoxetínom, OKP (Obsedantno-kompulzívna porucha) je chronickým ochorením a je rozumné zvážiť u reagujúcich pacientov pokračovanie nad 10 týždňov. Úpravy dávkovania sa majú robiť opatrne a podľa jednotlivého pacienta tak, aby sa pacient udržiaval na najnižšej účinnej dávke. Potreba liečby sa má pravidelne opäť prehodnocovať. Niektorí lekári pre pacientov, ktorí na farmakoterapiu zareagovali pozitívne, presadzujú súbežnú behaviorálnu psychoterapiu. Dlhodobá účinnosť (dlhšia ako 24 týždňov) u OKP nebola preukázaná.

Mentálna bulímia

Dospelí a starší pacienti: Odporúčaná dávka je 60 mg /deň (3 kapsuly). Dlhodobá účinnosť (dlhšia ako 3 mesiace) u mentálnej bulímie nebola preukázaná.

Dospelí – všetky indikácie:

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

Pediatrická populácia

- Deti a dospievajúci vo veku 8 rokov a starší (Stredne ťažké až ťažké depresívne epizódy) Liečba sa má začať a sledovať pod dohľadom odborníka. Úvodná dávka je 10 mg/deň podaná v inej liekovej forme. Úpravy dávkovania sa majú robiť opatrne a podľa jednotlivého pacienta tak, aby sa pacient udržiaval na najnižšej účinnej dávke.

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

- Deti s nižšou telesnou hmotnosťou

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

U pediatrických pacientov, ktorí dobre reagujú na liečbu, sa má potreba pre pokračujúcu liečbu po 6 mesiacoch prehodnotiť. Ak sa však nedosiahne klinický prínos počas 9 týždňov, liečbu treba prerušiť a uvážiť iné spôsoby liečby.

Starší pacienti

Odporúča sa opatrnosť pri zvyšovaní dávky, pričom denná dávka nemá vo všeobecnosti presiahnuť 40 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 60 mg/deň.

Porucha funkcie pečene

Nižšia alebo menej častá dávka (napr. 20 mg každý druhý deň) sa má uvážiť u pacientov s poškodením pečene (pozri časť 5.2), a tiež u pacientov, kde súbežná medikácia má potenciál pre interakciu s liekom MAGRILAN (pozri časť 4.5).

Príznaky z vysadenia pozorované pri vysadení fluoxetínu

Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby. Pri zastavení liečby liekom MAGRILAN dávka sa má postupne znižovať počas doby minimálne jeden až dva týždne, aby sa znížilo riziko abstinenčných reakcií (pozri časť 4.4 a 4.8). Ak sa vyskytnú po znížení dávky alebo po vysadení lieku príznaky intolerancie, môže sa uvážiť obnovenie predtým predpísanej dávky. Následne lekár môže pokračovať v znižovaní tejto dávky, ale postupnejším spôsobom.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Fluoxetín sa môže podávať v jednej dávke alebo rozdelenej dávke, s jedlom alebo medzi jedlami.

Po ukončení užívania pretrváva liečivo v tele týždne. Toto je potrebné vziať do úvahy pri začínaní alebo ukončovaní liečby.

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 užívaným k liečbe srdcového zlyhania (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia - deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov

Suicidálne správanie (suicidálny pokus a suicidálne myšlienky) a hostilita (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť) boli častejšie pozorované u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní so skupinou s placebom. MAGRILAN sa má používať u detí a dospievajúcich vo veku 8 až 18 rokov len na liečbu stredne ťažkých až ťažkých depresívnych epizód a nemá sa užívať v iných indikáciách. Ak na základe klinickej potreby sa aj tak prijme rozhodnutie o liečbe, takého pacienta treba starostlivo sledovať, či sa neobjavia suicidálne symptómy. Navyše sú dostupné iba obmedzené údaje o dlhodobom účinku na bezpečnosť u detí a dospievajúcich, vrátane účinkov na rast, sexuálne dospievanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj (pozri časť 5.3).

V 19-týždňovej klinickej štúdii boli u detí a dospievajúcich liečených fluoxetínom (pozri časť 5.1) zistené znížená výška a prírastok na hmotnosti. Nebolo stanovené, či existuje vplyv na dosiahnutie bežnej výšky dospelého človeka. Možnosť oneskorenia puberty sa nedá vylúčiť (pozri časti 5.3 a 4.8). Počas liečby a po liečbe fluoxetínom sa má sledovať rastový a pubertálny vývoj (výška, hmotnosť a TANNEROV úsek). Ak sa jeden z nich spomalí, treba zvážiť konzultáciu s pediatrom.

V pediatrických klinických skúškach boli často hlásené mánia a hypománia (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča pravidelné sledovanie možného výskytu mánie/hypománie. Fluoxetín sa má vysadiť u každého pacienta, u ktorého začína manická fáza.

Je veľmi dôležité, aby lekári, ktorí túto liečbu predpísali, prediskutovali riziká a prínosy tejto liečby s dieťaťom/dospievajúcim a /alebo jeho rodičmi.

Vyrážka a alergické reakcie

Boli hlásené vyrážka, anafylaktické príhody a progresívne systémové príhody, 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 fluoxetín má vysadiť.

Záchvaty

Záchvaty sú potenciálnym rizikom pri antidepresívnych liekoch. Preto, podobne ako pri iných antidepresívach, sa fluoxetín má u pacientov, ktorí už zaznamenali záchvaty v anamnéze, zavádzať opatrne. Liečba sa má prerušiť u každého pacienta, u ktorého záchvaty vzniknú, alebo kde sa zvýši frekvencia záchvatov. Liečbe fluoxetínom sa treba vyhnúť u pacientov s nestabilným záchvatovým ochorením/epilepsiou a pacienti s kontrolovanou epilepsiou sa majú starostlivo sledovať (pozri časť 4.5).

Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Boli hlásené zriedkavé prípady predĺžených záchvatov u pacientov liečených fluoxetínom, ktorí dostávali liečbu ECT, preto sa odporúča opatrnosť.

Mánia

Antidepresíva sa majú použiť s opatrnosťou u pacientov s anamnézou mánie/hypománie. Podobne ako pri všetkých antidepresívach, fluoxetín sa má vysadiť u každého pacienta, u ktorého začína manická fáza.

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.

Hepatálna /renálna funkcia

Fluoxetín sa značne metabolizuje pečeňou a vylučuje obličkami. U pacientov so závažným ochorením pečene sa odporúča nižšia dávka, napr. dávkovanie každý druhý deň. Pri dávkovaní fluoxetínu 20 mg/deň počas 2 mesiacov, pacienti so závažným ochorením obličiek (GFR <10 ml/min) vyžadujúci dialýzu, nevykazovali rozdiel v plazmatických hladinách fluoxetínu alebo norfluoxetínu v porovnaní s kontrolnou skupinou s normálnou funkciou obličiek.

Tamoxifén

Podávanie fluoxetínu, silného inhibítora CYP2D6, môže viesť ku zníženiu koncentrácie endoxifénu, jedného z najdôležitejších aktívnych metabolitov tamoxifénu. Z tohto dôvodu sa v priebehu liečby tamoxifénom nemá fluoxetín, pokiaľ možno, podávať (pozri časť 4.5).

Kardiovaskulárne účinky

Počas postmarketingového sledovania boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárne arytmie, vrátane *Torsades de pointes* (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9). Fluoxetín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov so stavmi ako vrodené predĺženie QT intervalu, predĺženie QT intervalu v rodinnej anamnéze alebo s inými klinickými stavmi s predispozíciou k vzniku arytmie (napr. hypokalémia, hypomagneziémia, bradykardia, akútny infarkt myokardu alebo dekompenzované srdcové zlyhanie) alebo pri zvýšení expozície fluoxetínu (napr. pri poruche funkcie pečene). U pacientov so stabilnou srdcovou poruchou sa má pred liečbou zvážiť EKG vyšetrenie. Pokiaľ sa v priebehu liečby fluoxetínom vyskytnú známky srdcovej arytmie, liečba sa má prerušiť a vykonať EKG vyšetrenie.

Strata telesnej hmotnosti

Strata na telesnej hmotnosti sa u pacientov užívajúcich fluoxetín môže vyskytnúť, ale je obvykle úmerná telesnej hmotnosti na začiatku užívania.

Diabetes

U pacientov s diabetom, liečba pomocou SSRI môže zmeniť glykemickú kontrolu. Hypoglykémia sa vyskytovala počas terapie fluoxetínom a hyperglykémia sa vyvinula po vysadení lieku. Môže byť potrebné nastavenie dávkovania inzulínu a /alebo perorálnych hypoglykemík.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo zhoršenie klinického stavu

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom myšlienok na samovraždu, sebapoškodenia a samovraždy (udalostí spojených so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do objavenia remisie. Ak k zlepšeniu nedôjde počas pár prvých, prípadne viacerých týždňov liečby, pacientov treba starostlivo sledovať až do tohto zlepšenia. Je všeobecnou klinickou skúsenosťou, že riziko samovraždy sa môže zvyšovať v prvých štádiách zlepšenia stavu.

Ďalšie psychiatrické stavy, pri ktorých sa MAGRILAN predpisuje, môžu byť spojené so zvýšeným rizikom udalostí spojených so samovraždou. Okrem toho tieto stavy môžu byť komorbídne s depresívnymi epizódami. Rovnaká opatrnosť, aká je pri liečbe pacientov s depresívnymi poruchami, má byť aj pri liečbe pacientov s inými duševnými poruchami.

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.

Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného chovania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

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 neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Použitie fluoxetínu bolo spojené s rozvojom akatízie, charakterizovanej subjektívne neprijemným alebo úzkostným nepokojom a potrebou hýbať sa ale často sprevádzanou neschopnosťou stále sedieť alebo stáť. Táto sa najpravdepodobnejšie vyskytne počas prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinú tieto symptómy, zvyšovanie dávky môže byť škodlivé.

Príznaky z vysadenia, ktoré sa pozorovali pri ukončení liečby SSRI

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

Riziko abstinenčných symptómov môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky trvania a dávky terapie a tiež rýchlosti znižovania dávky. Závraty, poruchy zmyslov (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), asténia, vzrušenie alebo anxieta, nauzea a /alebo vracanie, tremor a bolesti hlavy sú najčastejšie hlásenými reakciami. Vo všeobecnosti sú tieto symptómy mierne až stredne závažné, ale u niektorých pacientov môžu byť ťažké. Obvykle sa vyskytnú už počas prvých dní po vysadení liečby. Tieto symptómy obvykle samy vymiznú a vyriešia sa do 2 týždňov, hoci u niektorých jednotlivcov môžu trvať dlhšie (2-3 mesiace alebo viac). Odporúča sa preto, aby sa MAGRILAN pri vysadení liečby znižoval postupne, počas doby minimálne jedného až dvoch týždňov, podľa potrieb pacienta (pozri „Príznaky z vysadenia pozorované pri ukončení liečby liekom MAGRILAN“, časť 4.2)

Hemorágia

Pri SSRI boli hlásené abnormality kožného krvácania, ako sú ekchymóza a purpura. Ekchymóza bola počas liečby fluoxetínom hlásená ako nie veľmi častá udalosť. Iné hemoragické prejavy (napr. gynekologické krvácanie, gastrointestinálne krvácanie a iné kožné alebo slizničné krvácania) boli hlásené zriedkavo. Pozornosť sa odporúča u pacientov, ktorí užívajú SSRI, najmä súbežne s perorálnymi antikoagulačnými liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. atypické antipsychotiká, ako je klopazín, 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

Pri podávaní fluoxetínu bola hlásená mydriáza, preto je potrebná opatrnosť, pokiaľ je fluoxetín predpisovaný pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s rizikom akútneho glaukómu s úzkym uhlom.

Sérotonínový syndróm a stavy podobné neuroleptickému malígnemu syndrómu

V zriedkavých prípadoch bol v spojení s liečbou fluoxetínom, najmä vtedy, ak sa podáva v kombinácii s ďalšími sérotonergnými (medzi nimi napr. L-tryptofán) a /alebo neuroleptickými liekmi, hlásený vývoj udalostí podobných sérotonínovému syndrómu alebo neuroleptickému malígnemu syndrómu (pozri časť 4.5). Keďže tieto syndrómy môžu viesť k potenciálne život ohrozujúcim stavom, liečbu fluoxetínom treba prerušiť, ak sa také prípady (charakterizované skupinami symptómov, ako je hypertermia, strnulosť, myoklónia, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi výkyvmi známk života, zmeny v duševnom stave zahŕňajúce zmätenosť, neuromuskulárne abnormality, gastrointestinálne príznaky, podráždenosť a extrémne vzrušenie s progresom k delíriu a kóme) vyskytnú a treba začať podpornú symptomatickú liečbu. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Ireverzibilné neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (napr. iproniazid)

Boli hlásené prípady závažných a niekedy smrteľných nežiaducich reakcií u pacientov užívajúcich SSRI v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO). Tieto prípady vykazovali známky podobné sérotonínovému syndrómu (ktorý môže byť zamieňaný za (alebo diagnostikovaný ako) neuroleptický malígny syndróm). U týchto pacientov s uvedenými

reakciami môže byť prospešné podanie cyproheptadínu alebo dantrolénu. Symptómy liekovej interakcie s IMAO zahŕňajú: hypertermiu, rigiditu, myoklóniu, nestabilitu autonómneho nervstva s možným rýchlym kolísaním vitálnych funkcií, zmeny duševného stavu zahrňujúce zmätenosť, podráždenosť a extrémnu agitovanosť progredujúcu do delíria a kómy.

Z tohto dôvodu je podávanie fluoxetínu v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi inhibítormi IMAO kontraindikované (pozri časť 4.3). Pretože ich účinok pretrváva 2 týždne, liečby fluoxetínom môže začať najskôr 2 týždne po ukončení liečby ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Rovnako tak aj podanie ireverzibilného neselektívneho IMAO nesmie začať skôr ako 5 týždňov po ukončení liečby fluoxetínom.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Biologický polčas

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

Kontraindikované kombinácie

Ireverzibilné neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (napr. iproniazid): Boli hlásené prípady závažných a niekedy aj smrteľných nežiaducich účinkov u pacientov užívajúcich SSRI v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO). Tieto prípady vykazovali známky podobné sérotonínovému syndrómu (ktorý môže byť zamieňaný za (alebo diagnostikovaný ako) neuroleptický malígny syndróm). U týchto pacientov s uvedenými reakciami môže byť prospešné podanie cyproheptadínu alebo dantrolénu. Symptómy liekovej interakcie s IMAO zahŕňajú: hypertermiu, rigiditu, myoklóniu, nestabilitu autonómneho nervstva s možným rýchlym kolísaním vitálnych funkcií, zmeny duševného stavu zahrňujúce zmätenosť, podráždenosť a extrémnu agitovanosť progredujúcu do delíria a kómy.

Z tohto dôvodu je podávanie fluoxetínu v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi inhibítormi IMAO kontraindikované (pozri časť 4.3). Pretože ich účinok pretrváva 2 týždne, liečby fluoxetínom môže začať najskôr 2 týždne po ukončení liečby ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Rovnako tak aj podanie ireverzibilného neselektívneho IMAO nesmie začať skôr ako 5 týždňov po ukončení liečby fluoxetínom.

Metoprolol užívaný k liečbe srdcového zlyhania: riziko nežiaducich účinkov metoprololu, vrátane excesívnej bradykardie, môže byť zvýšené z dôvodu inhibície metabolizmu metoprololu fluoxetínom (pozri časť 4.3).

Neodporúčané kombinácie

Tamoxifén: v literatúre bola popísaná farmakokinetická interakcia medzi inhibítormi CYP2D6 a tamoxifénom, vykazujúca 65-75 % zníženie plazmatických hladín endoxifénu, jednej z aktívnejších foriem tamoxifénu. V niektorých štúdiách bola hlásená znížená účinnosť tamoxifénu pri súbežnom podávaní niektorých antidepresív zo skupiny SSRI. Vzhľadom k tomu, že sa nedá vylúčiť zníženie účinku tamoxifénu, je potrebné sa, pokiaľ je to možné, vyhnúť súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP2D6 (vrátane fluoxetínu) (pozri časť 4.4).

Alkohol: pri metodickom testovaní fluoxetín nezvyšoval hladiny alkoholu v krvi, ani nezvyšoval účinok alkoholu. Napriek tomu sa neodporúča sa kombinácia liečby SSRI a alkoholu.

IMAO-A vrátane linezolidu a methylthioninium-chloridu (metylénová modrá): riziko sérotonínového syndrómu vrátane hnačky, tachykardie, potenia, trasu, zmätenosti alebo kómy. Pokiaľ nie je možné sa vyhnúť súbežnému podávaniu týchto liečivých látok s fluoxetínom, je potrebné podstúpiť dôkladné klinické monitorovanie a súbežné užívanie týchto liekov sa má začať na nižšej odporúčanej dávke (pozri časť 4.4).

Mechitazín: riziko nežiaducich účinkov spojené s užívaním mechitazínu (ako napr. predĺženie QT intervalu) sa môže zvýšiť z dôvodu inhibície jeho metabolizmu fluoxetínom.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť

Fenytoín: zmeny hladín lieku 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, buprenorfín, tramadol, triptány, tryptofán, selegilín (IMAO-B), Ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum): riziko výskytu sérotonínového syndrómu - potenciálne život ohrozujúceho stavu je zvýšené, pokiaľ sú SSRI podávané s liekmi, ktoré majú tiež sérotonínový účinok (pozri časti 4.4 a 4.8). Preto je potrebné pri súbežnom užívaní fluoxetínu s týmito liekmi dôkladnejšie realizovať častejšie klinické monitorovanie (pozri časť 4.4).

Predĺženie QT intervalu: farmakokinetické a farmakodynamické štúdie medzi fluoxetínom a inými liekmi predlžujúcimi QT interval neboli realizované. Aditívny účinok fluoxetínu a týchto liekov nemôže byť vylúčený. Pokiaľ je fluoxetín podávaný spoločne s liekmi, ktoré predlžujú QT interval ako sú antiarytmiká triedy IA a III, antipsychotiká (napr. deriváty enotiazínu, pimozid, haloperidol), tricyklické antidepresíva, niektoré antimikrobiálne látky (napr. sparfloxacín, moxifloxacín, erytromycín i.v., pentamidín), antimalariká, najmä halofantrín, niektoré antihistaminiká (astemizol, mizolastin), je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.4., 4.8 a 4.9).

Lieky ovplyvňujúce krvnú zrážanlivosť (perorálne antikoagulanciá bez ohľadu na mechanizmus účinku, antiagreganciá vrátane kyseliny acetylsalicylovej a nesteroidné antireumatiká (NSAID)): riziko zvýšeného krvácania. Pri podávaní perorálnych antikoagulancií má byť zrealizované klinické sledovanie a častejšie monitorovanie INR. Počas liečby fluoxetínom a po ukončení tejto liečby je vhodné upraviť dávkovanie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Cyproheptadín: sú hlásené zriedkavé prípady zníženého antidepresívneho účinku fluoxetínu, pokiaľ sa podáva v kombinácii s cyproheptadínom.

Lieky indukujúce hyponatrémiu: hyponatrémia patrí medzi nežiaduce účinky fluoxetínu. Podávanie v kombinácii s inými liekmi, ktoré spôsobujú hyponatrémiu (napr. diuretiká, desmopresín, karbamazepín, oxkarbazepín) môže viesť ku zvýšenému riziku (pozri časť 4.8).

Lieky znižujúce epileptogénny prah: záchvaty patria medzi nežiaduce účinky fluoxetínu. Podávanie v kombinácii s ostatnými liekmi, ktoré môžu znižovať prah vzniku záchvatov (napr. TCA, ostatné SSRI, fanotiazíny, butyrofenóny, meflochin, chlorochín, bupropión, tramadol) môže viesť k zvýšenému riziku.

Ďalšie lieky metabolizované CYP2D6: fluoxetín je silným inhibítorom CYP2D6, preto súbežná liečba liekmi, ktoré sú tiež metabolizované týmto enzymatickým systémom, môže viesť k liekovým interakciám, najmä v prípade liekov s úzkym terapeutickým indexom (ako sú flekainid, propafenon a nebivolol), a v prípade liekov, u ktorých sa dávkovanie titruje, ale tiež v prípade atomoxetínu, karbamazepínu, tricyklických antidepresív a risperidónu. Liečba týmito liekmi sa má začať /nastaviť na najnižšiu koncovú dávku z ich dávkovacieho rozsahu. Týka sa to aj prípadu, ak sa fluoxetín užíval v predošlých 5 týždňoch.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych chýb plodu pri užívaní fluoxetínu počas prvého trimestra gravidity. Mechanizmus vzniku nie je známy. Celkové výsledky štúdií ukazujú, že riziko narodenia sa dieťaťa s kardiovaskulárnou chybou matke, ktorá

užívala fluoxetín, je 2/100, na rozdiel od očakávaného výskytu kardiovaskulárnych chýb v bežnej populácii, ktorý je približne 1/100.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytuje 1-2 prípady PPHN na 1 000 tehotenstiev.

Fluoxetín sa môže podávať počas tehotenstva, ale predpísanie fluoxetínu tehotnej ženy sa musí starostlivo zvážiť, najmä v priebehu poslednej fázy tehotenstva, alebo tesne pred pôrodom vzhľadom na nasledujúce príznaky hlásené u novorodencov: podráždenosť, tremor, hypotónia, pretrvávajúci plač, ťažkosti pri kŕmení a uspávaní. Tieto príznaky môžu poukazovať na sérotonergný účinok alebo abstinenčné príznaky. Doba, počas ktorej dochádza ku vzniku týchto príznakov a doba počas ktorej príznaky pretrvávajú, môže súvisieť s dlhým 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 prechádzajú do materského mlieka. Nežiaduce udalosti boli hlásené u dojčených detí. Ak sa liečba fluoxetínom považuje za nutnú, treba zvážiť prerušenie dojčenia, ak sa však v dojčení pokračuje, treba predpísať najnižšiu účinnú dávku fluoxetínu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že fluoxetín môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Spontánne hlásenia u niektorých SSRI preukázali, že vplyv na kvalitu spermií je reverzibilná. Vplyv na ľudskú fertilitu nebol zatiaľ sledovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MAGRILAN nemá žiadny vplyv alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci sa u fluoxetínu nepreukázalo, že by ovplyvňoval psychomotorický výkon u zdravých dobrovoľníkov, každý psychoaktívny liek môže zhoršiť úsudok alebo schopnosti. Pacientom treba odporúčať vyhnúť sa riadeniu automobilu alebo prevádzkovaní nebezpečného stroja, až kým nie je odôvodnene isté, že ich výkon nie je ovplyvnený.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených fluoxetínom boli bolesť hlavy, nauzea, nespavosť, únava a hnačka. S pokračovaním liečby sa môže intenzita a frekvencia nežiaducich účinkov znižovať a vo všeobecnosti nevedú k ukončeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú zoradené nežiaduce účinky pozorované pri liečbe fluoxetínom u dospelých a pediatrickej populácii. Niektoré tieto nežiaduce účinky sú spoločné s inými SSRI.

Nasledujúce frekvencie výskytu boli vypočítané z údajov z klinických štúdií u dospelých (n=9 297) a z údajov získaných zo spontánnych hlásení.

Frekvencie výskytu sú zoradené nasledovne:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$

Neznáme: z dostupných údajov nemožno určiť

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				Trombocytopénia Neutropénia Leukopénia	
Poruchy imunitného systému				Anafylaktická reakcia Sérová choroba	
Poruchy endokrinného systému				Neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu	
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla ¹		Hyponatriémia	
Psychiatrické poruchy	Nespavosť ²	Úzkosť Nervozita Nepokoj Napätie Zníženie libida ³ Poruchy spánku Abnormálne sny ⁴	Depersonalizácia Povznesená nálada Euforická nálada Nezvyčajné myšlienky Abnormálny orgazmus ⁵ Škrípanie zubov Samovražedné myšlienky a správanie ⁶	Hypománia Mánia Halucinácie Agitovanosť Panické záchvaty Stavy zmätenosti Dysfémia Agresia	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Poruchy pozornosti Závraty Zmena chuti Letargia Somnolencia ⁷ Tras	Psychomotorická hyperaktivita Dyskinézia Ataxia Porucha rovnováhy Myoklonus Poruchy pamäti	Konvulzia Akatízia Nezvyčajné pohyby jazyka (bukoglosálny syndróm) Sérotonínový syndróm	
Poruchy oka		Rozmazané videnie	Mydriáza		
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie		Ventrikulárne arytmie vrátane <i>Torsades de pointes</i> Predĺženie QT intervalu na EKG	
Poruchy ciev		Návaly ⁸	Hypotenzia	Vaskulitída Vazodilatácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Zívanie	Dyspnoe Epistaxa	Faryngitída Pľúcne ochorenia (zápalové procesy rôznej histopatológie a /alebo fibróza) ⁹	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Nauzea	Zvracanie Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia Gastrointestinálne krvácanie ¹⁰	Ezofageálna bolesť	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest				Idiosynkratická hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka ¹¹ Žihľavka Pruritus Hyperhydróza	Alopécia Zvýšená tendencia ku vzniku modrín Studený pot	Angioedém Ekchymóza Fotosensitívne reakcie Purpura Erytéma multiforme Stevensonov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia	Záškľby svalov	Myalgia	
Poruchy obličiek a močových ciest		Časté močenie ¹²	Dyzúria	Retencia moču Poruchy močenia	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Gynekologické krvácanie ¹³ Erektálna dysfunkcia Poruchy ejakulácie ¹⁴	Sexuálna dysfunkcia	Galaktorea Hyperprolaktinémia Priapismus	Popôrodné krvácanie ¹⁶
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava ¹⁵	Pocit paniky Zimnica	Malátnosť Neobvyklé pocity Pocit chladu Pocit tepla	Krvácanie slizníc	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie telesnej hmotnosti		Zvýšené hodnoty transamináz Zvýšené hodnoty gama-glutamyltransferázy	

¹zahŕňa anorexiu²zahŕňa skoré ranné prebúdzanie, poruchy zaspávania a udržania spánku (insomnia)³zahŕňa stratu libida⁴zahŕňa nočné mory⁵zahŕňa anorgazmiu⁶zahŕňa vykonanú samovraždu, suicidálnu depresiu, úmyselné seba poškodzovanie, myšlienky na seba poškodzovanie, samovražedné správanie, samovražedné myšlienky, samovražedný pokus, morbidne myšlienky, samopoškodzujúce chovanie. Tieto príznaky môžu byť príznakmi pôvodného ochorenia.⁷zahŕňa hypersomniu, sedáciu⁸zahŕňa návaly tepla⁹zahŕňa atelektázu, intersticiálne pľúcne ochorenie, pneumonitídu¹⁰zahŕňa najčastejšie krvácanie z ďasien, hematemézu, hematochéziu, krvácanie z konečníka, krvavú hnačku, melénu a krvácanie zo žalúdočného vredu alebo pažerákových varixov

¹¹ zahŕňa erytém, exfoliatívnu vyrážku, potničky, vyrážku, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, papulárnu vyrážku, svrbivú vyrážku, vezikulárnu vyrážku, umbilikálnu erytémovú vyrážku

¹² zahŕňa polakizúriu

¹³ zahŕňa krvácanie z krčka maternice, uterinárnu dysfunkciu, krvácanie z tela maternice, genitálne krvácanie, menometrorágiu, menorágiu, metrorágiu, polymenoreu, postmenopauzálnu hemorágiu, maternicovú hemorágiu, vaginálnu hemorágiu

¹⁴ zahŕňa zlyhanie ejakulácie, dysfunkčnú ejakuláciu, predčasnú ejakuláciu, oneskorenú ejakuláciu, retrográdnú ejakuláciu

¹⁵ zahŕňa asténiu

¹⁶ Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo zhoršenie klinického stavu: prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby alebo skoro po ukončení liečby liekom MAGRILAN (pozri časť 4.4).

Fraktúry kostí: epidemiologické štúdie – vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a viac poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva (TCA). Mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku nie je známy.

Abstinénčné syndrómy liečby, ktoré sa zistili pri vysadení fluoxetínu: vysadenie fluoxetínu vedie často k abstinénčným symptómom. Závraty, poruchy zmyslov (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), asténia, vzrušenie alebo anxieta, nauzea a/alebo vracanie, tremor a bolesti hlavy sú najčastejšie hlásenými reakciami. Vo všeobecnosti sú tieto stavy mierne až stredne závažné a spontánne miznúce, ale u niektorých pacientov môžu byť vážne a/alebo dlhodobé (pozri časť 4.4). Preto sa odporúča, že ak sa liečba liekom MAGRILAN už viac nevyžaduje, má sa vykonať postupné vysadzovanie postupným znižovaním dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia (pozri časti 4.4. a 5.1)

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované špecificky u tejto skupiny alebo s rozdielnou frekvenciou, sú popísané nižšie. Frekvencia výskytu týchto nežiaducich účinkov je založená na údajoch z pediatrických štúdií (n=610).

V pediatrických klinických skúškach bolo správanie spojené so samovraždou (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky), a hostilita (medzi hlásené nežiaduce účinky patrili: hnev, podráždenosť, agresia, agitovanosť, aktivačný syndróm), manické reakcie vrátane mánie a hypománie (bez predošlých epizód u týchto pacientov) a epistaxa častejšie pozorované u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní so subjektmi liečenými placebom. Z klinickej praxe boli hlásené izolované prípady retardácie rastu (pozri časť 5.1).

V pediatrických klinických skúškach bola liečba fluoxetínom spojená so znížením hladín alkalickej fosfatázy.

Osamotené prípady nežiaducich účinkov potenciálne indikujúcich oneskorené sexuálne dozrievanie alebo sexuálnu dysfunkciu boli hlásené z pediatrického klinického použitia (pozri aj 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 ventrikulárnej arytmie) alebo zmien na EKG

naznačujúcich predĺženie QT intervalu až po zástavu srdca (vrátane veľmi vzácnych 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. Aktívne uhlie, ktoré sa môže použiť spolu so sorbitolom, môže byť rovnako alebo viac účinné ako vracanie alebo výplach. Pri riešení predávkovania zvažte aj možnosť interakcie s inými liekmi. Dlhšia doba podrobného lekárskeho sledovania môže byť potrebná u pacientov, ktorí užívali nadmerné množstvá tricyklického antidepresíva, ak súčasne (alebo v nedávnej dobe) užívali fluoxetín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu
ATC kód: N06A B03

Mechanizmus účinku

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Depresívne epizódy: Klinické skúšky u pacientov s depresívnymi epizódami boli vykonávané v porovnaní s placebom a kontrolami na účinnú látku. Pri meraní pomocou Hamiltonovej škály depresie (HAM-D) sa preukázalo, že MAGRILAN je výrazne účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách MAGRILAN dosiahol podstatne 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 depresívnymi epizódami existuje rovná závislosť odpovede na dávku, ktorá neposkytuje náznak výhody vo výrazoch účinnosti pri použití vyšších dávok ako odporúčaných. Napriek tomu, je klinickou skúsenosťou, že vzostupná úprava dávky pre niektorých pacientov môže byť prínosom.

Obsedantno-kompulzívna porucha: V krátkodobých skúškach (kratších ako 24 týždňov) fluoxetín preukázal, že je značne 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.

Mentálna bulímia: V krátkodobých klinických skúškach (kratších ako 16 týždňov), u ambulantných pacientov spĺňajúcich DSM-III-R-kritériá pre mentálnu bulímiu, fluoxetín v dávke 60 mg/denne preukázal, že je pri redukcii aktivít záchvatového prejedania sa a zbavovania sa jedla podstatne účinnejší ako placebo. No pre dlhodobú účinnosť sa nedá spraviť žiadny záver.

Premenštruačná dysforická porucha: U pacientov spĺňajúcich diagnostické kritériá predmenštruačnej dysforickej poruchy (PMDD) podľa DSM-IV boli vykonané dve štúdie kontrolované s placebom. 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 zistilo 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 spozorovalo u primárneho parametra účinnosti (Denný záznam skóre závažnosti problémov). Napriek tomu z týchto štúdií sa nedajú vyvodiť definitívne závery o účinnosti a trvaní liečby.

Pediatrická populácia

Depresívne epizódy: Vykonali sa klinické skúšky u detí a dospievajúcich vo veku 8 rokov a viac, v porovnaní s placebom. MAGRILAN v dávke 20 mg preukázal, že je v dvoch krátkodobých kľúčových štúdiách významne účinnejší ako placebo, podľa zníženia celkového skóre škály CDRS-R („Childhood Depression Rating Scale-Revised“) a skóre škály CGI-I („Clinical Global Impression of Improvement“). U oboch štúdií pacienti splnili kritériá pre stredne ťažkú až ťažkú depresívnu epizódu (DSM-III alebo DSM-IV) v troch rôznych hodnoteniach praktickými detskými psychiatrami. Účinnosť v skúškach 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 (definované ako 30 % pokles skóre CDRS-R) prejavili štatisticky významný rozdiel v jednej z dvoch kľúčových štúdií (58 % pre fluoxetín verzus 32 % pre placebo, $P=0,013$ a 65 % pre fluoxetín verzus 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 verzus 11 pre placebo, $P=0,002$ a 22 pre fluoxetín verzus 15 pre placebo, $P<0,001$.

Účinky na rast, pozri časť 4.4 a 4.8.: Po 19 týždňoch liečby dosiahli detskí pacienti v klinických štúdiách liečení fluoxetínom v priemere o 1,1 cm menšieho nárastu telesnej výšky ($p=0,004$) a o 1,1 kg menšieho nárastu telesnej hmotnosti ($p=0,008$) v porovnaní s detskými pacientmi liečenými placebom.

V retrospektívnych kontrolných observačných štúdiách s priemernou dobou expozície fluoxetínu 1,8 roka, neboli medzi pediatrickými pacientmi liečenými fluoxetínom a neliečenou skupinou pacientov zistené rozdiely v telesnom raste adjustované na predpokladaný telesný rast 0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Fluoxetín sa značne viaže na plazmatické proteíny (asi 95 %) a je široko distribuovaný (Objem distribúcie: 20 - 40 l/kg). Plazmatické koncentrácie počas dosiahnutia rovnovážneho stavu („steady state“) sú dosiahnuté po dávkovaní počas niekoľkých týždňov. Koncentrácie počas dosiahnutia rovnovážneho stavu po dlhodobom dávkovaní sú podobné koncentráciám zisteným v 4 až 5 týždňoch.

Biotransformácia

Fluoxetín má nelineárny farmakokinetický profil so stratou prvého prechodu pečeňou („first-pass“). 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 vysadení. Vylúčenie prebieha hlavne (asi 60 %) prostredníctvom obličiek. Fluoxetín sa vylučuje do materského mlieka.

Osobitné skupiny pacientov

Starí ľudia: Kinetické parametre u zdravej starej populácie sa v porovnaní s mladšími subjektmi nemenia.

Pediatrická populácia: Stredná koncentrácia fluoxetínu u detí je približne 2-krát vyššia ako koncentrácia zistená u dospievajúcich a stredná koncentrácia norfluoxetínu 1,5-krát vyššia. Plazmatické koncentrácie počas dosiahnutia rovnovážneho stavu („steady state“) 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 počas dosiahnutia rovnovážneho stavu boli dosiahnuté do 3 až 4 týždňov denného dávkovania.

Pečeňová nedostatočnosť: V prípade pečeňovej nedostatočnosti (alkoholická cirhóza), polčasy fluoxetínu a norfluoxetínu sa zvýšili na 7, resp. 12 dní. Má sa uvažovať nižšia alebo menej častá dávka.

Obličková nedostatočnosť: Po podaní jednej dávky fluoxetínu u pacientov s miernou, strednou alebo úplnou (anúria) nedostatočnosťou obličiek, sa kinetické parametre pri porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi nezmenili. Po opakovanom podaní však môže byť pozorované zvýšenie rovnovážnych plazmatických koncentrácií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z *in vitro* štúdií alebo štúdií s fluoxetíniom-chloridom na zvieratách neexistuje dôkaz o karcinogenicitě alebo mutagenicitě.

Štúdie na dospelých zvieratách

V dvojgeneračnej reprodukčnej štúdii s potkanmi nemal fluoxetín negatívny vplyv na párenie alebo fertilitu potkanov, nepôsobil teratogénne a neovplyvňoval telesný rast, vývoj ani reprodukčné parametre potomkov.

Koncentrácia fluoxetínu v potrave bola ekvivalentná 1,5, 3,9 a 9,7 mg/kg telesnej hmotnosti u ľudí. U myších samcov, ktorí boli počas 3 mesiacov denne liečení fluoxetínom v potrave v dávke ekvivalentnej 31 mg/kg telesnej hmotnosti u ľudí, bol pozorovaný pokles hmotnosti semenníkov a hypospermatogéza. Avšak výška tejto dávky, pri ktorej boli pozorované významné známky toxicity, prevyšovala maximálnu tolerovanú dávku (MTD).

Štúdie na mláďatách

V juvenilnej toxikologickej štúdii u CD potkanov, podanie 30 mg/kg/deň fluoxetíniom-chloridu v dňoch 21 až 90 po narodení spôsobilo nevratnú testikulárnu degeneráciu a nekrózu, tvorenie vakuol v bunkách epitelu nadsemeníkov, nezrelosť a nečinnosť samičieho reprodukčného traktu a zníženú plodnosť. 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 podaných 30 mg/kg tiež v porovnaní s kontrolnými skupinami znížilo dĺžku femuru a spôsobilo degeneráciu kostrového svalstva, nekrózu a regeneráciu. Pri 10 mg/kg/deň plazmatické hladiny dosiahnuté u zvierat boli asi 0,8 až 8,8 násobkom (fluoxetín) a 3,6 až 23,2 -násobkom (norfluoxetín) hodnôt pozorovaných obvykle u pediatrických pacientov. Pri 3 mg/kg/deň plazmatické hladiny dosiahnuté u zvierat boli asi 0,04 až 0,5 -násobkom (fluoxetín) a 0,3 až 2,1 -násobkom (norfluoxetín) hodnôt pozorovaných obvykle u pediatrických pacientov.

Štúdia u mladých myší udávala, 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 dňoch 4 až 21 po narodení) preukázala, že inhibícia sérotonínového transportéra mala dlhotrvajúce účinky na chovanie myší. Neexistuje informácia o tom, či tento účinok bol vratný. Klinická závažnosť tohto javu nebola stanovená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E 171)
želatína
patentná modrá V (E 131)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PVC-Al.

Škatulky s obsahom 10 a 30 kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., Constantinoupoleos Street 1-10, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0138/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. augusta 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. apríla 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021