

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluoxetin Pharmconsul 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg fluoxetinu (jako fluoxetin-hydrochlorid).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Hnědočervené tvrdé želatinové tobolky, velikost 3. Tobolky obsahují bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Depresivní epizody.

Obsedantně-kompulzivní porucha.

Mentální bulimie: fluoxetin je indikován jako doplněk k psychoterapii při redukci záchvatovitého přejídání a vyprazdňovacích aktivit.

Děti od 8 let a dospívající

Středně těžké až těžké depresivní epizody, jestliže deprese nereaguje po 4–6 sezeních na psychologickou terapii. Antidepresivní léčba by měla být nabídnuta dětem nebo dospívajícím osobám pouze v kombinaci se současnou psychologickou terapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Depresivní epizody: Dospělí a starší pacienti: Doporučená dávka je 20 mg denně. Dávkování má být v případě potřeby přezkoumáno a přizpůsobeno 3 až 4 týdny po zahájení terapie a dále podle klinické potřeby. Ačkoliv při vyšších dávkách může být vyšší potenciál nežádoucích účinků, u některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 20 mg může být dávka postupně zvýšena na maximum 60 mg (viz bod 5.1). Dávkování se má upravovat opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku.

Pacienti s depresí mají být léčeni po dostatečně dlouhou dobu, nejméně 6 měsíců, aby bylo jisté, že jsou bez příznaků.

Obsedantně-kompulzivní porucha: Dospělí a starší pacienti: Doporučená dávka je 20 mg denně. Ačkoliv při vyšších dávkách může být vyšší potenciál nežádoucích účinků, u některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 20 mg po dvou týdnech může být dávka postupně zvýšena na maximum 60 mg. Jestliže v průběhu 10 týdnů nedojde ke zlepšení, léčba fluoxetinem má být přehodnocena. Jestliže se dostaví dobrá terapeutická odpověď, léčba může pokračovat při individuálně upraveném dávkování. Ačkoliv neexistují systematické studie pro zjištění, jak dlouho pokračovat v léčbě fluoxetinem,

obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je chronický stav a u pacientů odpovídajících na léčbu je na místě zvážit pokračování léčby i po 10 týdnech. Dávkování se má upravovat opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku. Potřeba léčby se má pravidelně přehodnocovat. Někteří lékaři obhajují u pacientů dobře reagujících na farmakoterapii současně probíhající behaviorální psychoterapii.

Účinnost dlouhodobé léčby (více než 24 týdnů) nebyla u OCD prokázána.

Mentální bulimie: Dospělí a starší pacienti: doporučuje se dávka 60 mg/den. Účinnost dlouhodobé léčby (více než 3 měsíce) nebyla u mentální bulimie prokázána.

Všechny indikace u dospělých: Doporučená dávka může být zvýšena nebo snížena. Dávky nad 80 mg/den nebyly systematicky hodnoceny.

Pediatrická populace

Děti od 8 let a dospívající (středně těžké až těžké depresivní epizody): Léčba má být zahájena a monitorována pod dohledem specialisty. Zahajovací dávka je 10 mg/den podaná v jiné perorální lékové formě. Úprava dávkování se má provádět opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku.

Po jednom až dvou týdnech může být dávka zvýšena na 20 mg/den. Zkušenosti z klinických studií s dávkami vyššími než 20 mg jsou minimální. Existují pouze omezené údaje o léčbě delší než 9 týdnů.

Děti s nižší tělesnou hmotností: Vzhledem k vyšším plazmatickým hladinám u dětí s nižší tělesnou hmotností může být terapeutický efekt dosažen nižšími dávkami (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů odpovídajících na léčbu má být po 6 měsících zhodnocena potřeba další léčby. Jestliže není dosaženo klinického přínosu během 9 týdnů, léčba se má přehodnotit.

Starší pacienti

Při zvyšování dávky je doporučena zvýšená opatrnost a denní dávka nemá obvykle přesáhnout 40 mg. Maximální doporučená dávka je 60 mg/den.

Porucha funkce jater

Nižší dávka nebo frekvence podávání (např. 20 mg každý druhý den) má být zvážena u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 5.2) nebo u pacientů, jejichž současně podávaná léčba má potenciál k interakcím s fluoxetinem (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby fluoxetinem: Je třeba se vyhnout náhlému vysazení léčby. Aby se snížilo riziko příznaků z vysazení, při ukončování léčby fluoxetinem se má dávka snižovat v průběhu jednoho až dvou týdnů (viz bod 4.4 a bod 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo ukončení léčby vyskytnou netolerované příznaky, může být zváženo podávání dříve předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

Způsob podání

Perorální podání. Fluoxetin může být podáván v jedné dávce nebo rozděleně, při jídle nebo mezi jídly.

Po skončení užívání přetrvává léčivá látka v těle týdny. Při zahajování nebo ukončování léčby je nutné toto vzít v úvahu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Fluoxetin je kontraindikován v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (např. iproniazid) (viz body 4.4 a 4.5).

Fluoxetin je kontraindikován v kombinaci s metoprololem užívaným k léčbě srdečního selhání (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatriká populace – děti a dospívající do 18 let

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem.

Fluoxetin by měl být použit u dětí a dospívajících ve věku 8 až 18 let pouze k léčbě středně těžkých až těžkých depresivních epizod a neměl by být použit v jiných indikacích. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných příznaků. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí (viz bod 5.3).

V 19týdenním klinickém hodnocení byly u dětí a dospívajících léčených fluoxetinem pozorovány snížené přírůstky výšky a tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Nebylo zjištěno, zda existuje vliv na dosažení normální výšky v dospělosti. Nelze vyloučit možnost zpoždění puberty (viz bod 4.8 a 5.3). V průběhu a po ukončení léčby fluoxetinem by proto měl být monitorován růst a dospívání (výška, tělesná hmotnost a Tannerova stupnice). V případě zpomalení je nutné zvážit konzultaci s pediatrem.

V pediatrikách studiích byly často hlášeny mánie a hypománie (viz bod 4.8). Proto se doporučuje pravidelné monitorování výskytu mánie/hypománie. Fluoxetin se má vysadit, pokud se u pacienta objevily manické příznaky.

Je důležité, aby lékař ordinující léčbu pečlivě prodiskutoval její možná rizika a přínosy s dětmi/dospívajícími a/nebo jejich rodiči.

Vyrážka a alergické reakce

Byla hlášena vyrážka, anafylaktoidní reakce a progresivní systémové reakce, někdy závažné (zahrnující kůži, ledviny, játra nebo plíce). Při objevení se vyrážky nebo jiných příznaků alergie, byť nejasné etiologie, má být léčba fluoxetinem ukončena.

Epileptické záchvaty

Potenciálním rizikem při podávání antidepresiv jsou epileptické záchvaty. Z tohoto důvodu má být fluoxetin, stejně jako ostatní antidepresiva, nasazován se zvýšenou opatrností u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze. Léčba má být ukončena u každého pacienta, u kterého se záchvaty objeví nebo se zvýší jejich frekvence. Je třeba se vyhnout podání fluoxetinu u pacientů s nestabilním záchvatovitým onemocněním/epilepsií a pacienti s kontrolovanou epilepsií mají být pečlivě monitorováni (viz bod 4.5).

Mánie

Antidepresiva se mají používat s opatrností u pacientů s mánií/hypománií v anamnéze. Stejně tak jako všechna antidepresiva, i fluoxetin se má vysadit u každého pacienta s počínajícími příznaky mánie.

Jaterní/renální funkce

Fluoxetin je extenzivně metabolizován v játrech a vylučován ledvinami. U pacientů se závažnou hepatální dysfunkcí se doporučují nižší dávky, např. podávání dávky obden. Jestliže byl fluoxetin podáván v dávce 20 mg/den po dobu 2 měsíců pacientům se závažným renálním selháváním (GFR <10 ml/min) vyžadujících dialýzu, plazmatické hladiny fluoxetinu a norfluoxetinu nevykazovaly rozdíly ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

Tamoxifen

Podávání fluoxetinu, silného inhibitoru CYP2D6, může vést ke snížení koncentrací endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu. Z tohoto důvodu se v průběhu léčby tamoxifenem nemá fluoxetin, pokud možno, podávat (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární účinky

V průběhu postmarketingového sledování byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie, včetně torsades de pointes (viz body 4.5, 4.8 a 4.9). Fluoxetin má být používán se zvýšenou opatrností u pacientů se stavy, jako je vrozené prodloužení QT intervalu, prodloužení QT intervalu v rodinné anamnéze nebo s jinými klinickými stavy predisponujícími k arytmií (např. hypokalemie, hypomagnezemie, bradykardie, akutní infarkt myokardu nebo dekompenzované srdeční selhání) nebo při zvýšené expozici fluoxetinu (např. při poruše funkce jater) nebo při konkomitantním užívání s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a/nebo torsades de pointes (viz bod 4.5).

U pacientů se stabilní srdeční poruchou se má před léčbou zvážit EKG vyšetření.

Pokud se v průběhu léčby fluoxetinem vyskytnou známky srdeční arytmie, má být léčba přerušena a provedeno EKG vyšetření.

Snížení tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících fluoxetin může dojít k snížení tělesné hmotnosti, ten je ale obvykle úměrný k původní hmotnosti.

Diabetes mellitus

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykémie. V průběhu léčby fluoxetinem se vyskytla hypoglykémie a po ukončení léčby došlo k rozvoji hyperglykémie. Může být zapotřebí úprava dávek inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných fázích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je tento přípravek předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid

Užití fluoxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat, spojené s neschopností zůstat klidně sedět či stát. To se nejčastěji vyskytuje v průběhu prvních týdnů léčby. U pacientů, u kterých se tyto příznaky rozvinou, může být zvyšování dávky škodlivé.

Hemoragie

Při podávání SSRI byly hlášeny případy kožních krvácivých abnormalit, jako je ekchymóza a purpura. Ekchymóza byla hlášena jako vzácná příhoda v průběhu léčby fluoxetinem. Další hemoragické projevy (např. gynekologické krvácení, gastrointestinální krvácení a další kožní nebo slizniční krvácení) byly hlášeny vzácně. Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících SSRI, zejména při současném užívání perorálních antikoagulancií, přípravků se známým účinkem na trombocyty (např.

atypická antipsychotika jako klozapin, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika – NSAID) nebo dalších přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení, stejně jako u pacientů s krvácivými poruchami v anamnéze (viz bod 4.5). SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

Mydriáza

Ve spojení s fluoxetinem byla hlášena mydriáza, proto je nutná opatrnost, pokud je fluoxetin předepsán pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo s rizikem akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

Byly hlášeny vzácné případy prodloužených křečí u pacientů užívajících fluoxetin s ECT léčbou, a proto je nutná opatrnost.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Serotoninový syndrom a stavy podobné neuroleptickému malignímu syndromu

Ve vzácných případech byl hlášen rozvoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu v souvislosti s léčbou fluoxetinem, zvláště byl-li podáván v kombinaci s dalšími serotonergními (mezi jiným tryptofan) a/nebo neuroleptickými přípravky (viz bod 4.5). Vzhledem k tomu, že tyto syndromy mohou vést k potenciálně život ohrožujícím stavům, léčba fluoxetinem má být ukončena v případě výskytu těchto příhod (charakterizovaných souborem příznaků jako je hypertermie, rigidita, myoklonus, nestabilita autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost vyvíjející se do deliria a kómatu) a musí být zahájena podpůrná symptomatická léčba.

Ireverzibilní neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (např. iproniazid)

Byly hlášeny případy závažných a někdy fatálních nežádoucích účinků u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Tyto případy vykazovaly rysy podobné serotoninovému syndromu (který může být zaměněn za (nebo diagnostikován jako) neuroleptický maligní syndrom). U pacientů s těmito reakcemi může být prospěšné podání cyproheptadinu nebo dantrolenu. Symptomy lékové interakce s IMAO zahrnují hypertermii, rigiditu, myoklonus, nestabilitu autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu. Z tohoto důvodu je podání fluoxetinu v kombinaci s ireverzibilním neselektivním IMAO kontraindikováno (viz bod 4.3). Protože účinek IMAO přetrvává dva týdny, léčba fluoxetinem může být zahájena nejdříve 2 týdny po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO. Obdobně tak i podávání ireverzibilního neselektivního IMAO nesmí být zahájeno dříve než 5 týdnů po skončení léčby fluoxetinem.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Příznaky z vysazení při ukončení léčby jsou časté, zvláště je-li ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se nežádoucí účinky pozorované při ukončení léčby objevily přibližně u 60 % pacientů ve skupině léčených fluoxetinem i ve skupině placebové. Z těchto nežádoucích účinků bylo závažných 17 % ve skupině fluoxetinu a 12 % ve skupině placeba.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na různých faktorech zahrnujících délku terapie a velikost dávky a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a bouřlivých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky lehké nebo středně těžké, u některých pacientů však mohou být závažné. Obvykle k nim dochází v průběhu několika prvních dnů po vysazení léčby. Obecně tyto příznaky samy mizí, a to obvykle v průběhu 2 týdnů, ačkoli u některých jedinců mohou přetrvávat (2-3 měsíce nebo více). Proto se doporučuje ukončovat léčbu tímto

přípravkem postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, podle potřeb pacienta (viz Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby fluoxetinem, bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Biologický poločas: Při zvažování farmakodynamických a farmakokinetických lékových interakcí (např. při převádění z fluoxetinu na jiná antidepresiva) je třeba mít na zřeteli dlouhý eliminační poločas fluoxetinu a norfluoxetinu (viz bod 5.2).

Kontraindikované kombinace

Ireverzibilní neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (např. iproniazid): Byly hlášeny případy závažných a někdy fatálních nežádoucích účinků u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Tyto případy vykazovaly rysy podobné serotoninovému syndromu (který může být zaměněn za (nebo diagnostikován jako) neuroleptický maligní syndrom). U pacientů s těmito reakcemi může být prospěšné podání cyproheptadinu nebo dantrolenu. Symptomy lékové interakce s IMAO zahrnují hypertermii, rigiditu, myoklonie, nestabilitu autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu. Z tohoto důvodu je podání fluoxetinu v kombinaci s ireverzibilními neselektivními IMAO kontraindikováno (viz bod 4.3). Protože jejich účinek přetrvává dva týdny, léčba fluoxetinem může být zahájena nejdříve 2 týdny po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO. Stejně tak i podávání ireverzibilních neselektivních IMAO nesmí být zahájeno dříve než 5 týdnů po skončení léčby fluoxetinem.

Metoprolol užívaný k léčbě srdečního selhání: Riziko nežádoucích účinků metoprololu, včetně excesivní bradykardie, může být zvýšeno z důvodu inhibice metabolismu metoprololu fluoxetinem. (Viz bod 4.3).

Nedoporučené kombinace

Tamoxifen: V literatuře byla popsána farmakokinetická interakce mezi inhibitory CYP2D6 a tamoxifinem, vykazující 65-75% snížení plazmatických hladin endoxifenu, jedné z aktivnějších forem tamoxifenu. V některých studiích bylo hlášeno snížení účinnosti tamoxifenu při současném podávání některých antidepresiv ze skupiny SSRI. Vzhledem k tomu, že se nedá vyloučit snížení účinku tamoxifenu, je třeba se, pokud možno, vyhnout současnému podávání se silnými inhibitory CYP2D6 (včetně fluoxetinu) (viz bod 4.4).

Alkohol: Při metodickém testování fluoxetin nezvyšoval hladiny alkoholu v krvi, ani nezvyšoval účinek alkoholu. Nicméně kombinace léčby SSRI a alkoholu se nedoporučuje.

IMAO-A včetně linezolidu a methylthionium-chloridu (methylenová modř): Riziko serotoninového syndromu včetně průjmu, tachykardie, pocení, třesu, zmatenosti nebo kómatu. Pokud není možné se vyhnout současnému podávání těchto léčivých látek s fluoxetinem, je třeba podstoupit pečlivé klinické monitorování a současné užívání těchto léků má být zahájeno na nižší doporučené dávce (viz bod 4.4).

Mechitazin: Riziko nežádoucích účinků spojené s užíváním mechitazinu (jako např. prodloužení QT intervalu) se může zvýšit z důvodu inhibice jeho metabolismu fluoxetinem.

Kombinace vyžadující opatrnost

Fenytoin: Při kombinaci s fluoxetinem byly pozorovány změny v krevních hladinách. V některých případech došlo k manifestaci toxicity. U přidaného přípravku se doporučuje zvážit konzervativní titrační schéma a sledování klinického stavu.

Serotonergní přípravky (lithium, buprenorfin, tramadol, triptany, tryptofan, selegilin (IMAO-B), třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)): Objevila se hlášení o výskytu mírného serotoninového syndromu, pokud byly SSRI podávány spolu s léky, které mají také serotonergní účinek. Proto je třeba při současném užívání fluoxetinu s těmito léky dbát zvýšené opatrnosti a provádět důkladnější a častější klinické monitorování (viz bod 4.4).

Prodloužení QT intervalu: Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi fluoxetinem a jinými léčivými přípravky prodlužujícími QT interval nebyly provedeny. Aditivní účinek fluoxetinu a těchto léčivých přípravků nemůže být vyloučen. Z tohoto důvodu je zapotřebí zvýšené opatrnosti, pokud je fluoxetin podáván společně s přípravky, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin), antimalarika, obzvláště halofantrin, některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

Léky ovlivňující krevní srážlivost (perorální antikoagulancia bez ohledu na mechanismus účinku, antiagregancia včetně kyseliny acetylsalicylové a nesteroidní antirevmatika (NSAID)): Riziko zvýšeného krvácení. Při užívání perorálních antikoagulancií má být prováděn klinický monitoring a častější monitorování INR. Během léčby fluoxetinem a po jejím ukončení je vhodné upravit dávkování (viz body 4.4 and 4.8).

Cyproheptadin: Jsou hlášeny ojedinělé případy sníženého antidepresivního účinku fluoxetinu, pokud je užíván v kombinaci s cyproheptadinem.

Léčivé přípravky indukující hyponatremii: Hyponatremie patří mezi nežádoucí účinky fluoxetinu. Užívání v kombinaci s jinými přípravky, které navozují hyponatremii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin, oxkarbazepin) může vést ke zvýšenému riziku (viz bod 4.8).

Léčivé přípravky snižující epileptogenní práh: Epileptické záchvaty patří mezi nežádoucí účinky fluoxetinu. Užívání v kombinaci s ostatními přípravky, které mohou snižovat práh vzniku záchvatů, (např. TCA, ostatní SSRI, deriváty fenothiazinu, butyrofenony, meflochin, chlorochin, bupropion, tramadol) může vést ke zvýšenému riziku.

Další léky metabolizované CYP2D6: Fluoxetin je silným inhibitorem enzymu CYP2D6, proto současná léčba léky také metabolizovanými tímto enzymatickým systémem může vést k lékovým interakcím, zejména u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (jako je flekainid, propafenon a nebivolol) a u léčiv, u kterých se dávkování titruje, ale také u atomoxetinu, karbamazepinu, tricyklických antidepresiv a risperidonu. Léčba těmito přípravky má být zahájena nebo upravena na dávky z nižšího konce jejich dávkovacího rozpětí. To platí i v případě, že byl fluoxetin užíván v předchozích 5 týdnech.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Některé epidemiologické studie naznačují zvýšené riziko kardiovaskulárních defektů související s užíváním fluoxetinu v prvním trimestru těhotenství. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám. Celkově údaje naznačují, že riziko výskytu kardiovaskulárního defektu u dítěte, jehož matka užívala v těhotenství fluoxetin, je 2/100 ve srovnání s předpokládanou hodnotou přibližně 1/100 pro tyto defekty v běžné populaci.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1 000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1 000 těhotenství.

Fluoxetin nemá být v těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje užití fluoxetinu a neospravedlní případná rizika pro plod. Během těhotenství je třeba předejít náhlému přerušení léčby (viz bod 4.2). Jestliže je fluoxetin užíván v průběhu těhotenství, je nutno dbát zvýšené opatrnosti, obzvláště pak v pozdní fázi těhotenství nebo těsně před porodem, jelikož u novorozenců byly hlášeny některé další nežádoucí účinky: podrážděnost, třes, hypotonie, přetrvávající pláč, obtížné sání nebo usínání. Tyto příznaky mohou ukazovat na serotonergní účinek nebo abstinenci příznaky. Doba, ve které k těmto příznakům dochází a po kterou trvají, může souviset s dlouhým eliminačním poločasem fluoxetinu (4 až 6 dnů) a jeho aktivního metabolitu norfluoxetinu (4 až 16 dnů).

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Je známo, že fluoxetin a jeho metabolit norfluoxetin jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. U kojených dětí byly hlášeny nežádoucí účinky. Jestliže je léčba fluoxetinem považována za nezbytnou, má se zvážit přerušování kojení. Nicméně pokud kojení pokračuje, měly by být předepsány nejnižší účinné dávky fluoxetinu.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že fluoxetin může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na fertilitu u člověka zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fluoxetin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ačkoli u zdravých dobrovolníků se neprokázal vliv fluoxetinu na psychomotorickou činnost, jakýkoli psychoaktivní přípravek může ovlivnit úsudek nebo schopnosti. Pacienti mají být poučeni o nutnosti se vyvarovat řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů, než se ujistí, že jejich výkonnost není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených fluoxetinem byly bolest hlavy, nauzea, insomnie, únava a průjem. S pokračováním léčby se může intenzita a frekvence nežádoucích účinků snižovat a obecně nevedou k ukončení terapie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků pozorovaných při léčbě fluoxetinem u dospělé a pediatrické populace. Některé z těchto nežádoucích účinků jsou společné s jinými SSRI.

Následující frekvence četnosti výskytu byly vypočteny z údajů z klinických studií u dospělých (n=9 297) a z údajů získaných ze spontánních hlášení.

Hodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>				
			Trombocytopenie Neutropenie Leukopenie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
			Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Sérová nemoc (reakce podobné sérové nemoci)	
<i>Endokrinní poruchy</i>				
			Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				

	Snížená chuť k jídlu ¹		Hyponatremie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>				
Insomnie ²	Úzkost Nervozita Neklid Napětí Snížení libida ³ Poruchy spánku Abnormální sny ⁴	Depersonalizace Povznesená nálada Euforická nálada Neobvyklé myšlení Abnormální orgasmus ⁵ Skřípání zuby Sebevražedné myšlenky a chování ⁶	Hypománie Mánie Halucinace Agitovanost Panické ataky Zmatenost Dysfemie Agresivita	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy	Porucha pozornosti Závratě Porucha chuti Letargie Somnolence ⁷ Třes	Psychomotorická hyperaktivita Dyskineze Ataxie Porucha rovnováhy Myoklonus Porucha paměti	Konvulze Akatisie Bukoglosální syndrom Serotoninový syndrom	
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění	Mydriáza		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinitus		
<i>Srdeční poruchy</i>				
	Palpitace Prodloužení QT intervalu na EKG (QTcT ≥ 450 ms) ⁸		Ventrikulární arytmie včetně torsades de pointes	
<i>Cévní poruchy</i>				
	Návaly ⁹	Hypotenze	Vaskulitida Vazodilatace	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Zívání	Dyspnoe Epistaxe	Faryngitida Plicní příhody (zánětlivé procesy různé histopatologie a/nebo fibróza) ¹⁰	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Průjem Nauzea	Zvracení Dyspepsie Sucho v ústech	Dysfagie Gastrointestinální krvácení ¹¹	Ezofageální bolest	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				
			Idiosynkratická hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	Vyrážka ¹² Kopřivka Pruritus Hyperhidróza	Alopecie Zvýšená tendence k tvorbě modřin Studený pot	Angioedém Ekchymóza Fotosensitivní reakce Purpura Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom	

			Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
	Artralgie	Svalové záškuby	Myalgie	
<i>Poruchy ledvin a močového systému</i>				
	Časté močení ¹³	Dysurie	Retence moči Poruchy močení	
<i>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu</i>				
	Gynekologické krvácení ¹⁴ Erektální dysfunkce Poruchy ejakulace ¹⁵	Sexuální dysfunkce ¹⁶	Galaktorea Hyperprolaktinemie Priapismus	Poporodní krvácení ¹⁷
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
Únava ¹⁸	Pocit nervozity Zimnice	Malátnost Abnormální pocity Pocit chladu Pocit horka	Slizniční krvácení	
<i>Vyšetření</i>				
	Pokles tělesné hmotnosti	Zvýšené transaminázy Zvýšená gamaglutamyltransferáza		

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí: hypersenzitivita, posturální hypotenze, kožní nebo slizniční krvácení, přechodný abnormální pohyb.

¹ zahrnuje anorexii

² zahrnuje časné ranní probouzení, počáteční a průběžnou insomnii

³ zahrnuje ztrátu libida

⁴ zahrnuje noční můry

⁵ zahrnuje anorgasmii

⁶ zahrnuje dokonanou sebevraždu, suicidální depresi, úmyslné sebepoškozování, myšlenky na sebepoškozování, sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky, sebevražedný pokus, morbidní myšlenky, sebepoškozující chování. Tyto příznaky mohou být příznaky původního onemocnění.

⁷ zahrnuje hypersomnii, sedaci

⁸ na základě EKG měření při klinických studiích

⁹ zahrnuje návaly horka

¹⁰ zahrnuje atelektázu, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu

¹¹ zahrnuje nejčastěji krvácení dásní, hematemezi, hematochezii, krvácení z konečníku, krvácivý průjem, melénu a krvácení ze žaludečního vředu nebo jícnových varixů

¹² zahrnuje erythém, exfoliativní vyrážku, potničky, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózni vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulózní vyrážku, umbilikální erytemovou vyrážku

¹³ zahrnuje polakisurii

¹⁴ zahrnuje krvácení děložního hrdla, děložní dysfunkci, děložní krvácení, genitální krvácení, menometroragii, menoragii, metroragii, polymenoreu, postmenopauzální hemoragii, děložní hemoragii, vaginální hemoragii

¹⁵ zahrnuje selhání ejakulace, dysfunkční ejakulaci, předčasnou ejakulaci, opožděnou ejakulaci, retrogradní ejakulaci

¹⁶ občas přetrvává i po přerušení léčby

¹⁷ tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

¹⁸ zahrnuje astenii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu: Během léčby fluoxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy suicidálních myšlenek a suicidálního jednání (viz bod 4.4).

Fraktury kostí: Epidemiologické studie - především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a starších ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení pozorované po ukončení léčby fluoxetinem: Ukončení léčby fluoxetinem často vede k příznakům z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky lehké až středně těžké a postupně samy vymizí, u některých pacientů však mohou být těžké nebo mohou trvat déle (viz bod 4.4). Proto se doporučuje, pokud už není nutné v léčbě fluoxetinem pokračovat, ukončovat tuto léčbu postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Pediatrická populace (viz bod 4.4 a 5.1)

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány specificky u této skupiny a/nebo s rozdílnou frekvencí, jsou popsány níže. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků jsou založeny na údajích z pediatrických klinických studií (n=610).

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (mezi hlášené nežádoucí účinky patřily: hněv, podrážděnost, agresivita, agitovanost, aktivační syndrom), manické reakce, včetně mánie a hypománie (bez předchozích epizod u těchto pacientů) a epistaxe byly v pediatrických klinických studiích hlášeny často a byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem.

Z klinické praxe byly hlášeny jednotlivé případy retardace růstu (viz také bod 5.1).

Byly zaznamenány izolované případy nežádoucích účinků, které potenciálně indikovaly zpožděné pohlavní dospívání nebo sexuální dysfunkci (viz také bod 5.3).

V pediatrických klinických studiích byla léčba fluoxetinem spojena také se snížením hladin alkalické fosfatázy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Případy předávkování fluoxetinem samotným mají obvykle mírný průběh. Symptomy předávkování zahrnovaly nauzeu, zvracení, křeče, kardiovaskulární dysfunkce od asymptomatických arytmií (zahrnujících nodální rytmus a ventrikulární arytmie) nebo změn EKG naznačujících prodloužení QT intervalu, po srdeční zástavu (včetně velmi vzácných případů torsades de pointes), plicní dysfunkce a známky změněného stavu CNS od excitace po kóma. Fatální případy přičítané fluoxetinu samotnému jsou extrémně vzácné.

Léčba předávkování

Doporučuje se monitorovat srdeční a vitální funkce společně s celkovými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Není známo specifické antidotum.

Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze nejsou pravděpodobně přínosem. Aktivované uhlí, které může být použito společně se sorbitolem, je stejně nebo více účinné jako vyvolání

zvracení a výplach. Při zvládnání předávkování by měla být vzata v úvahu možnost požití i dalších přípravků. Dlouhodobější důkladné lékařské pozorování může být zapotřebí u pacientů, kteří požíli nadměrné množství tricyklických antidepresiv, pokud také užívají nebo užili fluoxetin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
ATC kód: N06AB03

Mechanismus účinku

Fluoxetin je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, což je pravděpodobně hlavním mechanismem jeho účinku. Fluoxetin nemá prakticky žádnou afinitu k dalším receptorům, jako jsou α_1 -, α_2 - a β -adrenergní, serotonergní, dopaminergní, histaminergní, muskarinové a GABA receptory.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

Depresivní epizody: Klinické studie u pacientů s depresivními epizodami byly provedeny oproti placebo a aktivním komparátorům. Prokázalo se, že fluoxetin je signifikantně účinnější než placebo, měřeno pomocí Hamiltonovy stupnice pro posuzování deprese (HAM-D). V těchto studiích vykazoval fluoxetin signifikantně větší podíl odpovědi na léčbu (definovaná jako 50% snížení HAM-D skóre) a remise ve srovnání s placebem.

Odpověď na dávku: Ve studiích s fixními dávkami u pacientů s depresivními epizodami byla křivka zachycující odpověď na dávku plochá, což nenaznačuje výhody ve smyslu vyšší účinnosti pro použití vyšších dávek než doporučených. Nicméně je klinickou zkušeností, že zvyšování dávky může být u některých pacientů prospěšné.

Obsedantně-kompulzivní porucha: V krátkodobých klinických studiích (méně než 24 týdnů) byl fluoxetin signifikantně účinnější než placebo. Terapeutický účinek byl při dávce 20 mg/den, ale vyšší dávky (40 nebo 60 mg/den) ukázaly vyšší četnost odpovědi na léčbu. V dlouhodobých studiích (tři pokračovací fáze krátkodobých studií a studie prevence relapsu) nebyla účinnost prokázána.

Mentální bulimie: V krátkodobých klinických studiích (méně než 16 týdnů) byl u ambulantních pacientů splňujících kritéria DSM-III-R pro mentální bulimii fluoxetin v dávce 60 mg/den signifikantně účinnější než placebo při redukci záchvatovitého přejídání a vypuzovacích aktivit. Závěry o dlouhodobé účinnosti nicméně nemohou být stanoveny.

Premenstruační dysforická porucha: U pacientek splňujících kritéria DSM-IV pro premenstruační dysforickou poruchu (PMDD) byly provedeny dvě placebem kontrolované klinické studie. Pacientky byly zařazeny, pokud měly příznaky dostatečné závažnosti narušení sociálních a pracovních funkcí a vztahů s ostatními. Pacientky užívající perorální kontraceptiva byly vyloučeny. V první studii s 20 mg denně podávanými kontinuálně po dobu 6 cyklů bylo pozorováno zlepšení v primárním parametru účinnosti (iritabilita, anxiety a dysforie). Ve druhé studii s přerušением léčby v luteální fázi (20 mg denně po dobu 14 dnů) po dobu 3 cyklů bylo pozorováno zlepšení v primárním parametru účinnosti (denní záznam závažnosti na stupnici problémů). Nicméně z těchto studií nemohou být odvozeny definitivní závěry týkající se účinnosti a trvání léčby.

Pediatriká populace

Depresivní epizody: Byly provedeny klinické studie u dětí a dospívajících ve věku 8 let a více oproti placebo. Fluoxetin se v dávce 20 mg ukázal signifikantně účinnější než placebo ve dvou krátkodobých pivotních studiích podle snížení celkového skóre na Dětské stupnici pro posuzování deprese – revidované (CDRS-R) a skóre na stupnici Globální klinický dojem zlepšení (CGI-I). V obou studiích pacienti splnili kritéria pro středně těžkou až těžkou depresivní epizodu (DSM-III nebo DSM-IV) ve třech rozdílných hodnoceních praktikujícími dětskými psychiatry. Účinnost fluoxetinu ve studii může

záviset na zařazení selektivní populace pacientů (pacienti, kteří se spontánně neuzdraví v průběhu 3-5 týdnů a u nichž deprese přetrvává navzdory značné péči). Existují pouze omezená data týkající se bezpečnosti a účinnosti při užívání delším než 9 týdnů. Obecně byla účinnost fluoxetinu mírná. Poměr odpovědi na léčbu (primární cílový parametr definovaný jako 30% snížení CDRS-R skóre) prokázal statisticky signifikantní rozdíl v jedné ze dvou pivotních studií (58 % pro fluoxetin oproti 32 % pro placebo, $p=0,013$ a 65 % pro fluoxetin oproti 54 % u placebo, $p=0,093$). V těchto dvou hodnoceních byly průměrné hodnoty absolutních změn CDRS-R skóre oproti výchozím hodnotám 20 pro fluoxetin oproti 11 pro placebo, $p=0,002$ a 22 pro fluoxetin oproti 15 pro placebo, $p < 0,001$.

Účinky na růst, viz body 4.4 a 4.8: Po 19 týdnech léčby dosáhli dětské pacienti v klinických studiích léčení fluoxetinem v průměru o 1,1 cm menšího přírůstku výšky ($p=0,004$) a 1,1 kg menšího přírůstku tělesné hmotnosti ($p=0,008$) oproti pacientům léčeným placebem.

V retrospektivní srovnávací studii pediatrických pacientů léčených fluoxetinem průměrně 1,8 roku nebyl zaznamenán žádný rozdíl v růstu v porovnání s očekávaným růstem u neléčené kontrolní skupiny (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fluoxetin je po perorálním podání dobře absorbován z gastrointestinálního traktu. Biologická dostupnost není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Fluoxetin je extenzivně vázán na plazmatické proteiny (okolo 95 %) a je široce distribuován (distribuční objem: 20–40 l/kg). Rovnovážné plazmatické koncentrace jsou dosaženy po několikátýdenním podávání. Rovnovážné plazmatické koncentrace po dlouhodobém podávání jsou podobné koncentracím pozorovaným po 4 až 5 týdnech.

Biotransformace

Farmakokinetický profil fluoxetinu je nelineární s efektem prvního průchodu játry. Maximální plazmatické hladiny jsou obecně dosaženy 6 až 8 hodin po podání. Fluoxetin je extenzivně metabolizován polymorfním enzymem CYP2D6. Fluoxetin je primárně metabolizován demethylací v játrech na aktivní metabolit norfluoxetin (desmethylfluoxetin).

Eliminace

Eliminační poločas fluoxetinu je 4 až 6 dnů a norfluoxetinu 4 až 16 dnů. Tyto dlouhé eliminační poločasy jsou odpovědné za přetrvávání léčiva v těle po dobu 5–6 týdnů po jeho vysazení. Exkrece probíhá hlavně (kolem 60 %) ledvinami. Fluoxetin je vylučován do mateřského mléka.

Zvláštní populace

Starší pacienti: Ve srovnání s mladšími subjekty nejsou u zdravých starších pacientů kinetické parametry ovlivněny.

Pediatrická populace: Průměrná hodnota plazmatické koncentrace fluoxetinu u dětí je přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících a průměrná hodnota koncentrace norfluoxetinu je přibližně 1,5krát vyšší. Rovnovážné plazmatické koncentrace závisí na tělesné hmotnosti a jsou vyšší u dětí s nižší hmotností (viz bod 4.2). Stejně jako u dospělých fluoxetin a norfluoxetin se extenzivně kumulují po perorálním podání a rovnovážné koncentrace jsou dosaženy po 3 až 4 týdnech každodenního podávání.

Jaterní insuficience: V případě jaterní insuficience (alkoholická cirhóza) jsou biologické poločasy fluoxetinu a norfluoxetinu zvýšeny na 7, resp. 12 dnů. Mělo by být zváženo nižší dávkování nebo nižší frekvence dávkování.

Renální insuficience: Po podání jedné dávky fluoxetinu pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou (anurie) renální insuficiencí nebyly ve srovnání se zdravými dobrovolníky kinetické parametry

ovlivněny. Po opakovaném podání ovšem může být pozorováno zvýšení rovnovážných plazmatických koncentrací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou žádné důkazy o kancerogenitě nebo mutagenitě ze studií prováděných *in vitro* a na zvířatech.

Studie na mláďatech

V juvenilní toxikologické studii u CD potkanů vedlo podávání fluoxetin-hydrochloridu v dávce 30 mg/kg/den v postnatálních dnech 21 až 90 k ireverzibilní testikulární degeneraci a nekróze, epididymální epiteliální vakuolizaci, k nezralosti a inaktivitě samičího reprodukčního ústrojí a snížené fertilitě. Ke zpoždění sexuálního zrání došlo u samců (10 až 30 mg/kg/den) i samic (30 mg/kg/den). Význam těchto nálezů pro člověka není znám. Ve srovnání s kontrolní skupinou došlo u potkanů, kterým byla podávána dávka 30 mg/kg/den, ke zmenšení délky femuru, degeneraci kosterního svalstva, nekróze a regeneraci. Při dávce 10 mg/kg/den byly plazmatické hladiny dosažené u zvířat přibližně 0,8 až 8,8násobné (fluoxetin) a 3,6 až 23,2násobné (norfluoxetin) oproti hladinám obvykle pozorovaným u dětských pacientů. Při 3 mg/kg/den byly plazmatické hladiny dosažené u zvířat přibližně 0,04 až 0,5násobné (fluoxetin) a 0,3 až 2,1násobné (norfluoxetin) oproti hladinám obvykle pozorovaným u dětských pacientů.

Studie provedené na juvenilních myších indikují, že inhibice serotoninového transportéru zabraňuje přírůstkům při tvorbě kostí. Zdá se, že tyto nálezy jsou podporovány klinickými nálezy. Klinická závažnost tohoto procesu nebyla stanovena.

Další studie na juvenilních myších (postnatální den 4 až 21) prokázala, že inhibice serotoninového transportéru má dlouhotrvající účinky na chování myší. Nejsou informace o reverzibilitě tohoto účinku. Klinická závažnost těchto nálezů nebyla stanovena.

Studie na dospělých zvířatech

V 2generační reprodukční studii u potkanů neměl fluoxetin nežádoucí účinky na páření nebo fertilitu potkanů, nebyl teratogenní a neovlivňoval růst, vývoj ani reprodukční parametry potomků.

Koncentrace fluoxetinu v potravě byla ekvivalentní 1,5; 3,9 a 9,7 mg/kg tělesné hmotnosti u člověka.

U myších samic, kteří byli po dobu 3 měsíců denně léčeni fluoxetinem v potravě v dávce ekvivalentní 31 mg/kg tělesné hmotnosti, byl pozorován pokles hmotnosti varlat a hypospermatogeneze. Avšak výše této dávky, při které byly pozorovány významné známky toxicity, převyšovala maximální tolerovanou dávku (MTD).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průsvitný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 14, 20, 30, 50, 70 nebo 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmconsul s.r.o.
Krčmářovská 223/33
196 00 Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/514/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 6. 2023