

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MAGRILAN 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fluoxetinum 20 mg (ve formě fluoxetini hydrochloridum 22,4 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 99,8 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Víčko tobolky je neprůhledné světle modré, tělo tobolky neprůhledné bílé, tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Depresivní epizody
- Obsedantně-kompulzivní porucha
- Mentální bulimie: Přípravek MAGRILAN je indikován jako doplněk k psychoterapii při redukci záchvatovitého přejídání a vyprazdňovacích aktivit

Děti od 8 let a dospívající

Sřadně těžké až těžké depresivní epizody, jestliže deprese nereaguje po 4–6 sezeních na psychologickou terapii. Antidepresivní léčba má být nabídnuta dětem nebo mladým 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 přehodnoceno a upraveno v průběhu 3 až 4 týdnů 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). Úprava dávkování má být prováděna s opatrností podle stavu konkrétního pacienta tak, aby užíval nejvyšší účinnou dávku.

Pacienti s depresí mají být léčeni 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. Úprava dávkování má být prováděna s opatrností podle stavu každého pacienta tak, aby užíval nejnižší účinnou dávku. Potřeba léčby má být pravidelně přehodnocována. 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

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 (tobolku přípravku MAGRILAN nelze dělit, je nutné použít přípravek jiného držitele rozhodnutí o registraci). Úprava dávkování má být prováděna s opatrností podle stavu konkrétního pacienta tak, aby 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, má být léčba přehodnocena.

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 přípravkem MAGRILAN (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 přípravkem MAGRILAN má být dávka snižována v průběhu jednoho až dvou týdnů (viz body 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo ukončení léčby vyskytnou netolerované příznaky, může být zváženo znovu 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 monoaminooxidázy (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

Pediatrická 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 antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Přípravek MAGRILAN má být použit u dětí a dospívajících ve věku 8 až 18 let pouze k léčbě středně těžkých až těžkých depresivních epizod a nemá být použit v jiných indikacích. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak má pacient být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných příznaků. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, pohlavního 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 5.1). Nebylo zjištěno, zda existuje vliv na dosažení normální výšky v dospělosti. Nelze vyloučit možnost zpoždění puberty (viz body 5.3 a 4.8). V průběhu a po ukončení léčby fluoxetinem má proto být monitorován růst a dospívání (výška, tělesná hmotnost a škálování dle Tannera). V případě zpomalení je nutné zvážit konzultaci s pediatrem.

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

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu

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

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je přípravek MAGRILAN předepisován, mohou být doprovázeny 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 na dospělých s psychiatrickými

poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování 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.

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, hypomagnesemie, bradykardie, akutní infarkt myokardu nebo dekompenzované srdeční selhání), při zvýšené expozici fluoxetinu (např. při poruše funkce jater) nebo při současném užívání s léčivými přípravky, o kterých je známo, že způsobují prodloužení QT intervalu a/nebo torsades de pointes (viz bod 4.5). U pacientů se stabilní srdeční poruchou má být před léčbou zváženo EKG vyšetření. Pokud se v průběhu léčby fluoxetinem vyskytnou známky srdeční arytmie, má být léčba přerušena a provedeno EKG vyšetření.

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, autonomní nestabilitu 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 jejich účinek přetrvává dva týdny, léčba fluoxetinem může být zahájena nejdříve 2 týdny po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO. Stejně tak i podávání ireverzibilního neselektivního IMAO nesmí být zahájeno dříve než 5 týdnů po skončení léčby fluoxetinem.

Serotoninový syndrom a stavy podobné neuroleptickému malignímu syndromu

Vzácně byl hlášen vývoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu v souvislosti s léčbou fluoxetinem, zvláště byl-li podáván v kombinaci s dalšími serotonergními (např. L-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 hypertemie, rigidita, myoklonie, autonomní nestabilita s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost vyvíjející se do deliria a kómatu) a má být zahájena podpůrná symptomatická léčba.

Mánie

Antidepresiva mají být používána s opatrností u pacientů s mánií/hypománií v anamnéze. Stejně jako všechna antidepresiva má být fluoxetin vysazen u každého pacienta s počínajícími příznaky mánie.

Krvácení

Při podávání SSRI byly hlášeny případy kožních krvácivých abnormalit, jako je ekchymóza a purpura. Ekchymóza byla hlášena v průběhu léčby fluoxetinem vzácně. Další hemoragické projevy (např. gynekologické krvácení, gastrointestinální krvácení a další kožní nebo slizniční krvácení) byly hlášeny též vzácně. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). Opatrnost se

doporučuje zvláště u pacientů užívajících SSRI při současném užívání perorálních antikoagulancií, přípravků se známým účinkem na funkci krevních destiček (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).

Epileptické záchvaty

Potenciálním rizikem při podávání antidepresiv jsou epileptické záchvaty. Proto má být fluoxetin, stejně jako ostatní antidepresiva, užíván u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze se zvýšenou opatrností. 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).

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

Byly hlášeny vzácné případy prolongovaných křečí u pacientů užívajících fluoxetin s ECT léčbou, proto je vhodná opatrnost.

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).

Akatizie/psychomotorický neklid

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

Diabetes mellitus

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykemie. V průběhu léčby fluoxetinem se objevila hypoglykemie a po ukončení léčby došlo k rozvoji hyperglykemie. Může být zapotřebí úprava dávek inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Porucha funkce jater/ledvin

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

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.

Úbytek tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících fluoxetin může dojít k úbytku tělesné hmotnosti, obvykle však úměrnému k původní tělesné hmotnosti.

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 léčby, velikost dávky a rychlost snižování dávky. 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, u některých pacientů však mohou být závažné. Obvykle k nim dochází v průběhu prvních dnů po vysazení léčby. Obecně tyto příznaky samy mizí, obvykle v průběhu 2 týdnů, ačkoli u některých jedinců mohou přetrvávat (2–3 měsíce nebo déle). Proto se doporučuje ukončovat léčbu přípravkem MAGRILAN postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, podle potřeb pacienta (viz "Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby přípravkem MAGRILAN", bod 4.2).

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.

Sexuální dysfunkce

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

MAGRILAN obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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) má být zohledněn 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, autonomní nestabilitu 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 tamoxifenem, 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 nelze 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 methylthioninium-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 enothiazinu, 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: Byly hlášeny ojedinělé případy sníženého antidepresivního účinku fluoxetinu, pokud je užíván v kombinaci s cyproheptadinem.

Léčivé přípravky indukující hyponatrémii: Hyponatrémie patří mezi nežádoucí účinky fluoxetinu. Užívání v kombinaci s jinými přípravky, které navozují hyponatrémii (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, fenothiaziny, 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 užíván v průběhu těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu fluoxetinem a pokud nepřeváží možná rizika pro plod. Náhlého přerušení léčby je třeba se v průběhu těhotenství vyvarovat (viz bod 4.2). Pokud je fluoxetin používán v průběhu těhotenství, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností, zejména v pozdní fázi těhotenství nebo těsně před porodem vzhledem k následujícím příznakům hlášeným u novorozenců: podrážděnost, tremor, hypotonie, přetrvávající pláč, obtížné sání nebo usínání. Tyto příznaky mohou ukazovat na serotoninergní účinek nebo příznaky z vysazení. Doba, ve které k těmto příznakům dochází a po kterou trvají, může souviset s dlouhým poločasem fluoxetinu (4–6 dnů) a jeho aktivního metabolitu norfluoxetinu (4–16 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 být zváženo přerušení kojení. Nicméně pokud kojení pokračuje, mají 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 dosud nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

MAGRILAN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ačkoliv 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

a. 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.

b. 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 četnosti výskytu byly vypočteny z údajů z klinických studií u dospělých (n=9297) a z údajů získaných ze spontánních hlášení.

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).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Trombocytopenie Neutropenie Leukopenie	
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce Sérová nemoc	
Endokrinní poruchy				Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ¹		Hyponatrémie	
Psychiatrické poruchy	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 Agrese	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Poruchy pozornosti Závratě Porucha chuti Letargie Somnolence ⁷ Třes	Psychomotorická hyperaktivita Dyskineze Ataxie Porucha rovnováhy Myoklonus Poruchy paměti	Konvulze Akatzie Bukoglosální syndrom Serotoninový syndrom	
Oční poruchy		Rozmazané vidění	Mydriáza		
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus		
Srdeční poruchy		Palpitace Prodloužení QT intervalu na EKG (QTcF ≥ 450 msec) ⁹		Ventrikulární arytmie včetně torsades de pointes	
Cévní poruchy		Návaly ⁸	Hypotenze	Vaskulitida Vazodilatace	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Zívání	Dyspnoe Epistaxe	Faryngitida Plicní příhody (zánětlivé procesy různé histopatologie a/nebo fibróza) ¹⁰	
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea	Zvracení Dyspepsie	Dysfagie	Ezofageální bolest	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		Sucho v ústech	Gastrointestinální krvácení ¹¹		
Poruchy jater a žlučových cest				Idiosynkratická hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka ¹² Kopřivka Pruritus Hyperhydróza	Alopecie Zvýšená tendence k tvorbě modřin Studený pot	Angioedém Ekchymóza Fotosensitivní reakce Purpura Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	Svalové záškuby	Myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Časté močení ¹³	Dysurie	Retence moči Poruchy močení	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekologické krvácení ¹⁴ Erektivní dysfunkce Poruchy ejakulace ¹⁵	Sexuální dysfunkce ¹⁶	Galaktorea Hyperprolaktinemie Priapismus	Poporodní krvácení ¹⁸
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹⁷	Pocit nervozity Zimnice	Malátnost Abnormální pocity Pocit chladu Pocit horka	Slizniční krvácení	
Vyšetření		Pokles tělesné hmotnosti	Zvýšené hodnoty transamináz Zvýšené hodnoty gama-glutamyltransferázy		

¹zahrnuje anorexii

²zahrnuje časné ranní probouzení, časnou a střední insomnii

³zahrnuje ztrátu libida

⁴zahrnuje noční můry

⁵zahrnuje anorgasmii

⁶zahrnuje 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.

⁷zahrnuje hypersomnii, sedaci

⁸na základě měření EKG z klinických hodnocení

⁹zahrnuje návaly horka

¹⁰zahrnuje atelektázu, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu

¹¹zahrnuje nejčastěji krvácení dásní, hematemezi, hematochezii, rektální krvácení, hemoragický průjem, melénu a krvácení ze žaludečního vředu

¹²zahrnuje erythém, exfoliativní vyrážku, potničky, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulozní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulární vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulární vyrážku, umbilikální erytemovou vyrážku

¹³zahrnuje polakisurii

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

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

¹⁶občas přetrvává i po přerušení léčby

¹⁷zahrnuje asténii

¹⁸tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6)

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu: Během užívání fluoxetinu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek či sebevražedného chování (viz bod 4.4).

Fraktury kostí: Epidemiologické studie - především ty, které byly provedeny 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 parestzie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené nežádoucí účinky. Obecně jsou tyto nežádoucí účinky lehké až středně těžké a postupně samy vymizí, u některých pacientů však mohou být závažné nebo mohou trvat déle (viz bod 4.4). Proto se doporučuje, pokud už není nutné v léčbě přípravkem MAGRILAN pokračovat, ukončovat tuto léčbu postupným snižováním dávkou (viz body 4.2 a 4.4).

d. Děti a dospívající (viz bod 4.4 a 5.1)

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány specificky u této skupiny anebo 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, agrese, 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 izolované případy retardace růstu (viz také bod 5.1).

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

Z pediatrické klinické praxe byly hlášeny izolované případy nežádoucích účinků, které potenciálně indikovaly zpoždění pohlavního dospívání nebo sexuální dysfunkci (viz bod 5.3).

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

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

Doporučuje se monitorování srdečních a vitálních funkcí společně s celkovými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Není známo specifické antidotum.

Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfúze a výměnná transfúze nebudou pravděpodobně přínosné. Aktivované živočišné uhlí, které může být použito společně se sorbitolem, může být stejně účinné nebo účinnější než vyvolání zvracení a výplach. Při léčbě předávkování má být vzata v úvahu možnost použití i dalších přípravků. Dlouhodobější důkladné lékařské pozorování může být zapotřebí u pacientů, kteří požíli nadměrné množství tricyklických antidepresiv, pokud také užívají nebo v nedávné době užívali 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 H₁, muskarinové a GABA receptory.

Klinická účinnost a bezpečnost

Depresivní epizody: Klinické studie u pacientů s depresivními epizodami byly provedeny oproti placebo a aktivním komparátorům. Prokázalo se, že MAGRILAN je signifikantně účinnější než placebo, měřeno pomocí Hamiltonovy stupnice pro posuzování deprese (HAM-D). V těchto studiích přípravek

MAGRILAN vykazoval signifikantně větší podíl odpovědi na léčbu (definovaná jako 50% snížení HAM-D skóre) a remise ve srovnání s placebem.

Odpověď na dávku: Studie s fixními dávkami u pacientů s depresivními epizodami poskytují plochou křivku odpovědi na dávku, 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 vyprazdňovacích 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 v případě příznaků 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, anxieta a dysforie). Ve druhé studii s přerušením 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 obtíží, Daily Record of Severity of Problems score, DRSP). Nicméně z těchto studií nemohou být odvozeny definitivní závěry týkající se účinnosti a trvání léčby.

Pediatrická populace

Depresivní epizody: Byly provedeny klinické studie u dětí a dospívajících ve věku 8 let a více oproti placebu. Fluoxetin se v dávce 20 mg ukázal signifikantně účinnější než placebo ve dvou krátkodobých pívotních studiích podle snížení celkového skóre na revidované škále posuzování deprese u dětí (CDRS-R) a skóre na stupnici celkového zlepšení (CGI-I, celkový klinický dojem - zlepšení). 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. Výskyt odpovědi na léčbu (primární cílový parametr definovaný jako 30% snížení CDRS-R skóre) prokázal statisticky signifikantní rozdíl v jedné ze dvou pívotních studií (58 % pro fluoxetin oproti 32 % pro placebo, $p=0,013$, a 65 % pro fluoxetin oproti 54 % u placeba, $p=0,093$). 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 bod 4.4 a 4.8: Po 19 týdnech léčby dosáhli dětští pacienti léčení fluoxetinem v klinických studiích v průměru o 1,1 cm menšího přírůstku výšky ($p=0,004$) a o 1,1 kg menšího přírůstku tělesné hmotnosti ($p=0,008$) oproti pacientům léčeným placebem.

V retrospektivních kontrolních observačních studiích s průměrnou dobou expozice fluoxetinu 1,8 roku nebyly mezi pediatrickými subjekty léčenými fluoxetinem a neléčenou kontrolní skupinou zjištěny rozdíly v růstu adjustované na předpokládaný růst (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 podáváníí. Rovnovážné plazmatické koncentrace po dlouhodobém podáváníí 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 za 6 až 8 hodin po podání. Fluoxetin je extenzivně metabolizován polymorfním enzymem CYP2D6. Fluoxetin je primárně metabolizován demetylací 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 plazmatická koncentrace u dětí je přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících a průměrná 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 se fluoxetin a norfluoxetin extenzivně kumulují po perorálním podání a rovnovážné koncentrace jsou dosaženy po 3 až 4 týdnech každodenního podáváníí.

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

Renální insuficience: Po podání jedné dávky fluoxetinu pacientům s lehkou, středně těžkou nebo úplnou (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 důkazy o kancerogenitě nebo mutagenitě ze studií prováděných *in vitro* a na zvířatech.

Studie na dospělých zvířatech

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

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 dávkování 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. Reverzibilita tohoto procesu nebyla stanovena.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát

Víčko tobolky

Patentní modř V, oxid titaničitý, želatina

Tělo tobolky

Oxid titaničitý, želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním vnitřním obalu a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 10 a 30 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/443/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 7. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 2. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 3. 2026