

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deprex 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fluoxetini hydrochloridum 22,4 mg, což odpovídá fluoxetinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 139,3 mg laktózy a 0,0073 mg azorubinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Přípravek Deprex jsou tvrdé neprůhledné želatinové tobolky, vrchní část je fialová, spodní část je bílá, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Depresivní epizody.

Obsedantně-kompulzivní porucha.

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

Děti a dospívající od 8 let a starší

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 pouze v kombinaci se současnou psychologickou terapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

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). Úprava dávkování by měla být činěna 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 může být po dvou týdnech 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 činěna opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient 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: doporučená dávka je 60 mg/den. Účinnost dlouhodobé léčby (více než 3 měsíce) nebyla u mentální bulimie prokázána.

Dospělí – všechny indikace

Doporučená dávka může být zvýšena nebo snížena. Dávky nad 80 mg/den nebyly systematicky hodnoceny.

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

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

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 fluoxetinu denně podaná v jiné lékové formě. Úprava dávkování má být prováděna 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 by po 6 měsících měla být zhodnocena potřeba další léčby. Jestliže není dosaženo klinického přínosu během 9 týdnů, léčba má být přehodnocena.

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby přípravkem Deprex

Je třeba se vyhnout náhlému vysazení léčby. Aby se snížilo riziko příznaků z vysazení, při ukončování léčby přípravkem Deprex má být dávka snižována 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 zvaženo opakované podání dříve předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na fluoxetin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku 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

Použití u dětí a dospívajících 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 antidepresivem v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Přípravek Deprex 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 pacient má 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 5.1). Nebylo zjištěno, zda existuje vliv na dosažení normální výšky v dospělosti. Nelze vyloučit možnost zpoždění puberty (viz bod 5.3 a 4.8). V průběhu 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 předepisující lékař konzultoval přínos a riziko léčby s dítětem/dospívajícím a/nebo jeho rodiči.

Vyrážka a alergické reakce

Byl hlášen exantém, 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 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)

U pacientů užívajících fluoxetin byly vzácně hlášeny případy prodlouženého trvání křečí po elektrokonvulzivní terapii, proto je nutná zvýšená opatrnost.

Mánie

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

Jaterní/renální funkce

Fluoxetin je extenzivně metabolizován v játrech a vylučován ledvinami. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se doporučují nižší dávky, např. podávání obden. Jestliže byl fluoxetin podáván v dávce 20 mg/den po dobu 2 měsíců pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 10 ml/min) vyžadující 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 koncentrace endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu. Z tohoto důvodu by se v průběhu léčby tamoxifenem neměl fluoxetin, pokud možno, podávat (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární účinky

Po uvedení přípravku na trh 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 podáván s opatrností u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT, s rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu nebo s jiným klinickým stavem predisponujícím k arytmiím (např. hypokalemie, hypomagnesemie, bradykardie, akutní infarkt myokardu nebo nekompensované srdeční selhání) a u pacientů se zvýšenou expozicí fluoxetinu (např. porucha funkce jater).

Při léčbě pacientů se stabilním srdečním onemocněním se má před zahájením léčby zvážit provedení EKG vyšetření.

Pokud se během léčby fluoxetinem objeví příznaky srdeční arytmie, má by být léčba přerušena a má se provést EKG vyšetření.

Úbytek tělesné hmotnosti

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

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykémie. V průběhu léčby fluoxetinem se objevila 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 (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, 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 stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je přípravek Deprex 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 na 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, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli 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

Užívání fluoxetinu je spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo mučivým 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.

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 placebo.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na různých faktorech zahrnujících trvání 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 mírné až 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 pozvolně ukončovat léčbu přípravkem Deprex postupně v průběhu období nejméně jednoho až dvou týdnů, podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Krvácení

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

Mydriáza

Byla hlášena mydriáza spojená s užíváním fluoxetinu. Proto by se fluoxetin měl pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem a pacientům s rizikem vzniku akutního glaukomu s úzkým úhlem předepisovat se zvláštní opatrností.

Serotoninový syndrom nebo příhody připomínající neuroleptický maligní syndrom

Ve vzácných případech byl hlášen vývoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu v souvislosti s léčbou fluoxetinem, zvláště je-li podáván v kombinaci s dalšími serotonergními (mezi jiným 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 (charakterizované souborem příznaků jako je hypertermie, rigidita, myoklonie, nestabilita autonomního nervstva 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.

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, myoklonii, 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 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 ireverzibilních neselektivních IMAO nesmí být zahájeno dříve než 5 týdnů po ukončení léčby fluoxetinem.

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.

Upozornění na pomocné látky

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek obsahuje azorubin, který může způsobit alergickou reakci.

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 brát v úvahu 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 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 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 tamoxifemem, 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, mělo by se vyvarovat současného 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 plazmatických koncentrací. V některých případech došlo k manifestaci toxicity. U přidaného přípravku se doporučuje zvážit konzervativní titrační schéma a sledování klinického stavu.

Serotonergní léky (lithium, buprenorfin, tramadol, triptany, tryptofan, selegilin (MAO-B), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*))

Objevila se hlášení o výskytu mírného serotoninového syndromu, pokud byly SSRI podávány spolu s léky, které mají také serotoninergní účinek. Proto je třeba při současném užívání fluoxetinu s těmito léky dbát zvýšené opatrnosti a provádět důkladnější a častější klinické kontroly (viz bod 4.4).

Prodloužení QT intervalu

Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi fluoxetinem a ostatními léčivými látkami prodlužujícími QT interval nebyly provedeny. Přídavný účinek fluoxetinu a těchto léčivých látek nelze vyloučit. Proto k současnému užívání fluoxetinu a léčivých látek prodlužujících QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální přípravky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin), antimalarika, zvláště halofantrin, některá antihistaminika (astemizol, mizolastin), má docházet se zvýšenou opatrností (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

Léky ovlivňující krevní srážlivost (perorální antikoagulační bez ohledu na mechanismus účinku, antiagregancia včetně kyseliny acetylsalicylové a nesteroidní antirevmatika (NSAID))

Riziko zvýšené krvácivosti. Při užívání perorálních antikoagulačních 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 hyponatrémii

Hyponatrémie patří mezi nežádoucí účinky fluoxetinu. Užívání v kombinaci s jinými léky, které navozují hyponatrémii (např. diuretika, desmopressin, karbamazepin, oxkarbazepin) může vést ke zvýšenému riziku (viz bod 4.8).

Léčivé přípravky snižující epileptogenní práh

Záchvaty patří mezi nežádoucí účinky fluoxetinu. Užívání v kombinaci s ostatními léky, 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, kterých dávkování se titruje, ale také u atomoxetinu, karbamazepinu, tricyklických antidepresiv a risperidonu. Léčba těmito léky 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 stádiu, 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.

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).

Fluoxetin může být užíván v průběhu těhotenství, ale předepsání těhotné ženě má být provázeno 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).

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 lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fluoxetin nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a 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

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Tabulka nežádoucích účinků

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků pozorovaných při léčbě dospělých a dětí fluoxetinem. Některé z těchto nežádoucích účinků jsou společné s jinými SSRI.

Následující frekvence byly vypočtené z klinických studií na dospělých (n=9297) a ze spontánních hlášení.

Ohodnocení 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 $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

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 Sérová nemoc	
<i>Endokrinní poruchy</i>				
			Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				
	Snížená chuť k jídlu ¹		Hyponatrémie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>				
Nespavost ²	Úzkost Nervozita Neklid Napětí Snížení libida ³ Poruchy spánku Abnormální sny ⁴	Depersonalizace Povznesená nálada Euforická nálada Abnormální myšlení Abnormální orgasmus ⁵ Bruxismus Sebevražedné myšlenky a chování ⁶	Hypománie Mánie Halucinace Agitovanost Panické ataky Zmatenost Dysfémie Agresivita	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy	Poruchy pozornosti Závratě Dysgeuzie Letargie Somnolence ⁷ Tremor	Psychomotorická hyperaktivita Dyskineze Ataxie Porucha rovnováhy Myoklonus Poruchy 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		Ventrikulární arytmie včetně torsades de pointes Prodloužený QT interval na EKG	

<i>Cévní poruchy</i>				
	Návaly ⁸	Hypotenze	Vaskulitida Vazodilatace	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Zívání	Dyspnoe Epistaxe	Faryngitida Plicní příhody (zánětlivé procesy různé histopatologie a/nebo fibróza) ⁹	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Průjem Nauzea	Zvracení Dyspepsie Sucho v ústech	Dysfagie Gastrointestinální krvácení ¹⁰	Ezofageální bolest	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				
			Idiosynkratická hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	Vyrážka ¹¹ Kopřivka Pruritus Hyperhidróza	Alopecie Zvýšená tendence k tvorbě modřin Studený pot	Angioedém Ekchymóza Fotosensitivní reakce Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>				
	Artralgie	Svalové záškuby	Myalgie	
<i>Poruchy ledvin a močového systému</i>				
	Časté močení ¹²	Dysurie	Retence moči Poruchy močení	
<i>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu</i>				
	Gynekologické krvácení ¹³ Erektální dysfunkce Poruchy ejakulace ¹⁴	Sexuální dysfunkce	Galaktorea Hyperprolaktinemie Priapismus	Poporodní krvácení ¹⁵
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
Únava ¹⁶	Pocit nervozity Zimnice	Malátnost Abnormální pocity Pocit chladu Pocit horka	Slizniční krvácení	
<i>Vyšetření</i>				
	Pokles tělesné hmotnosti		Zvýšení transamináz Zvýšení gama- glutamyltransferázy	

- ¹ zahrnuje anorexii
- ² zahrnuje časné ranní probouzení, počáteční a střední insomnii
- ³ zahrnuje ztrátu libida
- ⁴ zahrnuje noční můry
- ⁵ zahrnuje anorgasmii
- ⁶ zahrnuje dokonanou sebevraždu, suicidální depresi, úmyslné sebepoškození, sebepoškozující představy, sebevražedné chování, sebevražedné představy, sebevražedný pokus, morbidní myšlenky, sebepoškozující chování. Tyto symptomy mohou být způsobeny základní nemocí.
- ⁷ zahrnuje hypersomnii, sedaci
- ⁸ zahrnuje návaly horka
- ⁹ zahrnuje atelektázu, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu
- ¹⁰ zahrnuje nejčastěji krvácení z dásně, hematemezi, hematochezii, rektální krvácení, hemoragický průjem, melenu a krvácející žaludeční vřed
- ¹¹ zahrnuje erytém, exfoliativní vyrážku, potničky, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulo-papulozní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulózní vyrážku, umbilikální erytematózní vyrážku
- ¹² zahrnuje polakisurii
- ¹³ zahrnuje cervikální krvácení, děložní dysfunkci, děložní krvácení, genitální krvácení, menometroragii, menoragii, metroragii, polymenoreu, postmenopauzální hemoragii, děložní hemoragii, vaginální hemoragii
- ¹⁴ zahrnuje poruchu ejakulace, dysfunkční ejakulaci, předčasnou ejakulaci, opožděnou ejakulaci, retrográdní ejakulaci
- ¹⁵ tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6)
- ¹⁶ zahrnuje astenii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

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 výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická antidepresiva (TCA). 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 parestézie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky mírné 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 Deprex pokračovat, ukončovat tuto léčbu postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Pediatriká populace (viz body 4.4 a 5.1)

Nežádoucí účinky, které se objevily jako specifické anebo s odlišnou frekvencí u této populace, jsou popsány níže. Frekvence pro tyto nežádoucí účinky vychází z expozice pacientů z pediatrických klinických studií (n = 610).

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky), hostilita (hlášeny byly následující příhody: vztek, podrážděnost, agresivita, agitovanost, aktivační syndrom), manické reakce, včetně mánie a hypománie (tito pacienti předtím neměli epizody mánie/hypománie) a epistaxe byly v pediatrických klinických studiích často hlášeny a byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresiv v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem.

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

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

Z pediatrické klinické praxe byly hlášeny izolované případy nežádoucích účinků, které potenciálně indikovaly zpoždění sexuálního zrání 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 samotným fluoxetinem mají obvykle mírný průběh. Symptomy předávkování zahrnovaly nauzeu, zvracení, křeče, kardiovaskulární dysfunkce od asymptomatických arytmií (včetně nodálního rytmu a ventrikulárních arytmií) nebo změny EKG svědčící o prodloužení QTc intervalu (zahrnující velmi vzácné případy Torsades de Pointes) po srdeční zástavu, 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, hemoperfuze a výměnná transfuze nejsou pravděpodobně přínosem. Aktivované živočišné uhlí, které může být použito společně se sorbitolem, je stejně nebo více účinné jako vyvolání zvracení a výplach. Při léčbě předávkování by měla být vzata v úvahu i možnost požití dalších přípravků. Dlouhodobější důkladné lékařské sledování může být zapotřebí u pacientů, kteří požíli nadměrné množství tricyklických antidepresiv, či pokud také užívají nebo v nedávné době užívali fluoxetin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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.

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 fluoxetin 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 vypuzovacích aktivit.

Premenstruální dysforická porucha

U pacientek splňujících kritéria DSM-IV pro premenstruální 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 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.

Depresivní epizody (děti a dospívající)

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 účinku 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, $p < 0,001$.

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 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.

Populace se zvýšeným rizikem

- Starší pacienti: ve srovnání s mladšími subjekty nejsou u zdravých starších pacientů kinetické parametry ovlivněny.
- Děti a dospívající: 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 fluoxetin a norfluoxetin se 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. Mělo by být zváženo nižší dávkování nebo nižší frekvence dávkování.
- Renální insuficience: Po podání jedné dávky fluoxetinu pacientům s mírnou, střední 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 žádné důkazy o kancerogenicitě, mutagenitě, teratogenitě a zhoršení fertility ve vztahu k fluoxetinu ze studií prováděných *in vitro* a *in vivo*.

V juvenilní toxikologické studii u CD potkanů vedlo podávání hydrochloridu fluoxetinu 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. 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.

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 lidí. U myších samců, kteří byli po dobu 3 měsíců denně léčeni fluoxetinem v potravě v dávce ekvivalentní 31 mg/kg tělesné hmotnosti u lidí, 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

Monohydrát laktózy,
mikrokrytalická celulóza,
magnesium-stearát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
azorubin,
černý oxid železitý,
červený oxid železitý,
indigokarmín,
oxid titaničitý,
želatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v blistru v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10 a 30 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/636/00-C

9. DATUM REGISTRACE A DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 12. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 2. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2021