

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluoxetine Vitabalans 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje fluoxetini hydrochloridum odpovídající fluoxetinum 20 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Svtlezelená kulatá konvexní tableta s půlicí rýhou, průměr 9 mm.

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

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 vyprazdňování.

Děti a dospívající ve věku 8 let a starší:

- Středně těžké až těžké depresivní epizody, jestliže deprese nereaguje po 4 až 6 sezeních na psychoterapii. Antidepresivní léčba má být nabídnuta dětem nebo mladým osobám se středně těžkou až těžkou depresí pouze v kombinaci se současnou psychoterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní epizody

Dospělí a starší pacienti: doporučená dávka je 20 mg denně. Dávkování je třeba 3 až 4 týdny po zahájení terapie a dále podle klinické potřeby přezkoumat a v případě potřeby přizpůsobit. 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 až na maximálních 60 mg (viz bod 5.1). Úprava dávkování se má provádět 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 2 týdnech může být dávka postupně zvýšena až na maximálních 60 mg.

Jestliže v průběhu 10 týdnů nedojde ke zlepšení, léčba fluoxetinem musí 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 se má provádět opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku. Potřeba léčby má být pravidelně přehodnocována. Někteří lékaři u pacientů dobře reagujících na farmakoterapii obhajují současné provádění behaviorální psychoterapie.

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:

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

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

Po skončení užívání přetrvává léčivá látka v těle týdny. Při zahajování nebo ukončování léčby je třeba toto mít na mysli.

Pediatrická populace

Děti dospívající ve věku 8 let a starší (středně těžké až těžké depresivní epizody)

Léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem specialisty. Zahajovací dávka je 10 mg/den. Úprava dávkování má být prováděna opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku.

Po jednom až dvou týdnech lze dávku zvýšit na 20 mg/den. Zkušenosti z klinických studií s dávkami vyššími než 20 mg jsou minimální. O léčbě delší než 9 týdnů existují pouze omezené údaje.

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 po 6 měsících být zhodnocena potřeba další léčby. Jestliže není dosaženo klinického přínosu během 9 týdnů, léčba by měla být přehodnocena.

Starší pacienti

Při zvyšování dávky se doporučuje opatrnost, přičemž denní dávka by neměla přesáhnout 40 mg. Maximální doporučená dávka je 60 mg/den.

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, jimž je současně podávána léčba, která má potenciál k interakcím s fluoxetinem (viz bod 4.5).

Abstinенční příznaky pozorované při ukončení léčby fluoxetinem

Náhlému vysazení léčby je třeba se vyhnout. Aby se snížilo riziko abstinenčních příznaků, při ukončování léčby fluoxetinem má být dávka postupně snižována v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů (viz bod 4.4 a bod 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo ukončení léčby vyskytnou abstinenční příznaky velké intenzity, může být zváženo opětovné podávání dříve předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

Způsob podání

Přípravek Fluoxetine Vitabalans 20 mg potahované tablety je určen pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo 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

Pediatrická populace - děti a dospívající do 18 let

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční jednání a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivem v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Fluoxetin 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. Jestliže je přesto na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak má pacient být pečlivě sledován s ohledem na 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 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 a po jejím ukončení má proto být monitorován růst a dospívání (výška, váha a stupně dle Tannera). V případě zpomalení kteréhokoli z ukazatelů je nutné zvážit konzultaci s pediatrem.

V pediatrických studiích s fluoxetinem byly často hlášeny mánie a hypománie (viz bod 4.8). Proto se doporučuje pravidelné monitorování výskytu mánie/hypománie. Fluoxetin musí 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.

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, u kterých nelze identifikovat jinou etiologii, má být léčba fluoxetinem ukončena.

Epileptické záchvaty

Potenciálním rizikem při podávání antidepresiv jsou záchvaty. Z tohoto důvodu má být fluoxetin užíván u pacientů se 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 musí být pečlivě monitorováni (viz bod 4.5).

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

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

Mánie

Antidepresiva mají být používána s opatrností u pacientů s mánií/hypománií v anamnéze. Stejně jako všechna antidepresiva i fluoxetin má být vysazen u každého pacienta vstupujícího do manické fáze.

Jaterní/renální funkce

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

Tamoxifen

Podávání fluoxetinu, který je silným inhibítozem CYP2D6, může vést ke snížení koncentrace endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších metabolitů tamoxifenu. Proto je třeba se pokud možno vyhnout podávání fluoxetinu během léčby tamoxifenem (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární účinky

V průběhu postmarketingového sledování byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie, včetně torsades de pointes (viz bod 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. hypokalémie, hypomagnesiémie, bradykardie, akutní infarkt myokardu nebo dekompenzované srdeční selhání) nebo při zvýšené expozici fluoxetinu (např. při poruše funkce jater).

U pacientů se stabilní srdeční poruchou by mělo být před léčbou zváženo EKG vyšetření.

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

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (sebevražedné jednání). Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi. Vzhledem k tomu, že zlepšení nemusí nastat v průběhu několika prvních týdnů léčby, pacienti do doby tohoto zlepšení mají být důkladně sledováni. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může v časných fázích zlepšování stavu zvýšit.

Další duševní poruchy, pro které je fluoxetin předepisován, mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedného jednání. Tyto stavy mohou být navíc komorbidní s depresivními epizodami. Stejná opatření dodržovaná při léčbě depresivních poruch proto musí být dodržována při léčbě pacientů s jinými duševními poruchami.

Je známo, že u pacientů se sebevražedným jednáním v anamnéze a pacientů vykazujících významný stupeň sebevražedných úvah před zahájením léčby je vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a proto tito pacienti musí být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickou poruchou

prokázala zvýšené riziko sebevražděného chování s antidepresivy v porovnání s placebem u pacientů do 25 let věku.

Farmakoterapii má doprovázet pečlivé sledování pacientů a zejména pacientů s vysokým rizikem, zvláště v raných fázích léčby a po změně dávky. Pacienti (a osoby o ně pečující) mají být upozorněni na nutnost monitorování jakéhokoli klinického zhoršení, sebevražděného chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v chování a na to, aby v případě jejich výskytu ihned vyhledali lékařskou pomoc.

Akatizie / psychomotorický neklid

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

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.

Abstinenční příznaky pozorované při ukončení léčby SSRI

Abstinenční příznaky při ukončení léčby jsou časté, zvláště je-li ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se nežádoucí příhody pozorované při ukončení léčby objevily přibližně u 60 % pacientů jak ve skupině léčené fluoxetinem, tak ve skupině léčené placebem. Z těchto nežádoucích příhod bylo závažných 17 % ve skupině léčené fluoxetinem a 12 % ve skupině léčené placebem.

Riziko abstinencních příznaků může záviset na několika faktorech, včetně trvání terapie a velikosti dávky a rychlosti snižování dávky. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie), poruchy spánku (včetně insomnie a bouřlivých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolesti hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední, 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 až 3 měsíce nebo více). Proto se doporučuje léčbu fluoxetinem vysazovat postupně v průběhu období nejméně jednoho až dvou týdnů, podle potřeb pacienta (viz *Abstinenční příznaky pozorované při ukončení léčby fluoxetinem*, bod 4.2).

Krvácení

Při podávání SSRI byly hlášeny případy kožních krvácivých abnormalit, jako je ekchymóza a purpura. Ekchymóza byla v průběhu léčby fluoxetinem hlášena jako méně častá příhoda. Další krvácivé projevy (např. gynekologické krvácení, gastrointestinální krvácení a jiné kožní nebo slizniční krvácení) byly hlášeny vzácně. U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, obzvláště 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) 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

V souvislosti s podáváním fluoxetinu byla hlášena mydriáza; proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost při předepisování fluoxetinu pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem a pacientům s rizikem akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Serotoninový syndrom a stavy podobné neuroleptickému malignímu syndromu

Ve vzácných případech byl v souvislosti s léčbou fluoxetinem hlášen vývoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu, zvláště pokud se fluoxetin podává v kombinaci s dalšími serotoninergními (mezi jinými 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 musí být při 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) ukončena a musí být zahájena podpurná 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, 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 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Biologický poločas

Při zvažování farmakodynamických a farmakokinetických lékových interakcí (např. při převádění z fluoxetinu na jiná antidepresiva) je nutno mít na paměti dlouhý eliminační poločas jak fluoxetinu, tak 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 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.

MAO-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 přidáného přípravku se doporučuje zvážit konzervativní titrační schéma a sledování klinického stavu.

Serotonergní přípravky (lithium, tramadol, buprenorfin, 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 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 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

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 není znám. Celkově údaje naznačují, že riziko výskytu kardiovaskulárního defektu u dítěte, jehož matka užívala v těhotenství fluoxetin, je okolo 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 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Navíc, i když fluoxetin může být užíván v průběhu těhotenství, je nutno postupovat opatrně, zejména 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 serotoninergní 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 se vylučují do lidského mateřského mléka. U kojených dětí byly hlášeny nežádoucí účinky. Jestliže je léčba fluoxetinem považována za nezbytnou, je třeba zvážit přerušování kojení. Nicméně pokud se v 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 má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ačkoliv u zdravých dobrovolníků se vliv fluoxetinu na psychomotorickou činnost neprokázal, jakýkoli psychoaktivní přípravek může ovlivnit úsudek nebo schopnosti. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyvarovat se řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů, dokud si nebudou jisti, 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, nespavost, 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 frekvence četnosti výskytu byly vypočteny z údajů z klinických studií u dospělých (n=9297) a z údajů získaných ze spontánních hlášení.

Zhodnocení 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 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 Neobvyklé myšlení Abnormální orgasmus ⁵ Bruxismus Sebevražedné myšlenky a chování ⁶	Hypománie Mánie Halucinace Agitovanost Panické záchvaty Zmatenost Dysfemie Agresivita	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy	Poruchy pozornosti Závratě Dysgeuzie Letargie Somnolence ⁷ Třes	Psychomotorická hyperaktivita Dyskineze Ataxie Porucha rovnováhy Myoklonus Poruchy paměti	Konvulze Akathisie Nezvyklé pohyby jazyka (bukoglosální syndrom) Serotoninový syndrom	
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění	Mydriáza		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinnitus		
<i>Srdeční poruchy</i>				
	Palpitace Prodloužení QT intervalu na EKG		Ventrikulární arytmie včetně torsades de pointes	
<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 tkáně</i>				
	Vyrážka ¹¹ Kopřivka Pruritus Hyperhydróza	Alopecie Zvýšená tendence k tvorbě modřin Studený pot	Angioedém Ekchymóza Fotosenzitivní reakce Purpura Erythema multiforme Stevens-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 močových cest</i>				
	Časté močení ¹²	Dysurie	Retence moči Poruchy močení	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	Gynekologické krvácení ¹³ Erektální dysfunkce Poruchy ejakulace ¹⁴	Sexuální dysfunkce	Galaktorea Hyperprolaktinémie Priapismus	Poporodní krvácení ¹⁵
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
Únava ¹⁶	Pocit paniky Zimnice	Malátnost Abnormální pocity Pocit chladu Pocit horka	Slizniční krvácení	
<i>Vyšetření</i>				
	Pokles tělesné hmotnosti		Zvýšení transamináz Zvýšení gamma- glutamyltransferázy	

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 zahrnuje návaly horka

⁹ zahrnuje atelektázu, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu

¹⁰ zahrnuje nejčastěji krvácení dásní, hematemezi, hematochezii, krvácení z konečníku, krvácivý průjem, melénu a krvácení ze žaludečního vředu nebo jícnových varixů

¹¹ zahrnuje erythém, exfoliativní vyrážku, potničky, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulo-papulozní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulární vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulární vyrážku, umbilikální erytémovou vyrážku

¹² zahrnuje polakisurii

¹³ zahrnuje krvácení děložního hrdla, děložní dysfunkci, děložní krvácení, genitální krvácení, menometroragii, menoragii, metroragii, polymenoreu, postmenopauzální hemoragii, děložní hemoragii, vaginální hemoragii

¹⁴ zahrnuje selhání ejakulace, dysfunkční ejakulaci, předčasnou ejakulaci, opožděnou ejakulaci, retrogradní ejakulaci

¹⁵ tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

¹⁶ zahrnuje asténii

c) 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, zejména studie prováděné na pacientech ve věku 50 let a starších, prokazují u pacientů léčených SSRI a tricyklickými antidepresivy zvýšené riziko zlomenin kostí. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku není znám.

Abstinenční příznaky pozorované při ukončení léčby fluoxetinem

Vysazení fluoxetinu často vede k abstinenčním příznakům. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie), poruchy spánku (včetně insomnie a bouřlivých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolesti hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední a samy vymizí, u některých pacientů však mohou být závažné a/nebo déletrvající (viz bod 4.4). Proto se v případě, že léčba fluoxetinem již není potřebná, doporučuje postupné vysazování (viz bod 4.2 a bod 4.4).

d) Pediatrická populace (viz body 4.4 a 5.1)

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, 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 klinického používání byly rovněž hlášeny ojedinělé případy zpomalení růstu (viz také bod 5.1).

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

Z pediatrického klinického používání byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích příhod potenciálně ukazující na opožděné pohlavní dozrávání nebo pohlavní dysfunkce (viz také 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Případy předávkování fluoxetinem samotným mají obvykle mírný průběh. Symptomy předávkování zahrnovaly nauzeu, zvracení, křeče, kardiovaskulární dysfunkce od asymptomatických arytmií (zahrnujících nodální rytmus a ventrikulární arytmiie) 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 monitorování srdečních a vitálních funkcí společně s celkovými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Specifické antidotum není známo.

Není pravděpodobné, že by forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze byly přínosem. Aktivované uhlí, které může být použito společně se sorbitolem, je stejně nebo více účinné, než vyvolání zvracení a výplach žaludku. Při léčbě předávkování musí být vzata v úvahu možnost požití i dalších přípravků. Dlouhodobější 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: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. ATC kód: N06A B03.

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, serotoninergní, dopaminergní, histaminergní, muskarinové a GABA receptory.

Depresivní epizody: klinické studie u pacientů s depresivními epizodami byly provedeny proti placebo a aktivním kontrolám. Prokázalo se, že fluoxetin je významně účinnější než placebo, měřeno pomocí Hamiltonovy stupnice pro posuzování deprese (HAM-D). V těchto studiích fluoxetin vykazoval významně větší podíl odpovědi na léčbu (definovaná jako 50% snížení skóre HAM-D) 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) bylo prokázáno, že fluoxetin je významně účinnější než placebo. Terapeutický účinek byl při dávce 20 mg/den, nicméně vyšší dávky (40 nebo 60 mg/den) ukázaly vyšší četnost odpovědi na léčbu. V dlouhodobých studiích (tři pokračovací fáze krátkodobých studií a studie prevence recidivy) 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 významně účinnější než

placebo při redukci záchvatovitého přejídání a vyprazdňovacích aktivit. Nicméně ohledně dlouhodobé účinnosti nelze činit žádné závěry.

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 (podrážděnost, úzkost 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 na stupnici problémů (Daily Record of Severity of Problems score – DRSP)). Nicméně z těchto studií nemohou být odvozeny definitivní závěry týkající se účinnosti a trvání léčby.

Depresivní epizody (dětí a dospívajících): byly provedeny klinické studie u dětí a dospívajících ve věku 8 a více let proti placebo. Ve dvou krátkodobých pivotních studiích bylo prokázáno, že fluoxetin je v dávce 20 mg významně účinnější než placebo, a to podle snížení celkového skóre na Dětské stupnici pro posuzování deprese – revidované (Childhood Depression Rating Scale-Revised - CDRS-R) a skóre na stupnici Globální klinický dojem zlepšení (Clinicla Global Impression of Improvement - CGI-I). V obou studiích pacienti splňovali 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 až 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. Míry odpovědi na léčbu (primární kritérium hodnocení definované jako 30% snížení skóre CDRS-R) prokázaly statisticky významný 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 skóre CDRS-R od začátku do konce 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 se po perorálním podání z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává. Biologická dostupnost není příjmem potravy ovlivněna.

Distribuce

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

Metabolismus

Fluoxetin má nelineární farmakokinetický profil s efektem prvního průchodu játry. Maximální plasmatické hladiny jsou obecně dosaženy 6 až 8 hodin po podání. Fluoxetin je rozsáhle 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 až 6 týdnů po jeho vysazení. Exkrece probíhá hlavně (kolem 60 %) ledvinami. Fluoxetin se vylučuje 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: střední hodnota plasmatické koncentrace fluoxetinu u dětí je přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících a střední hodnota koncentrace norfluoxetinu je přibližně 1,5krát vyšší. Rovnovážné plasmatické 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 nedostatečnost: v případě jaterní nedostatečnosti (alkoholická cirhóza) jsou biologické poločasy fluoxetinu a norfluoxetinu zvýšeny na 7, resp. 12 dnů. Musí se zvážit nižší dávkování nebo nižší frekvence dávkování.

Nedostatečnost ledvin: 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 plasmatických koncentrací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou žádné důkazy o kancerogenicitě, 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 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).

V juvenilní toxikologické studii u CD potkanů vedlo podávání hydrochloridu fluoxetinu v dávce 30 mg / kg / den 21 až 90 dní po narození 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 snížení délky femuru, degeneraci, nekróze a regeneraci kosterního svalstva. Při dávce 10 mg/kg/den byly plasmatické 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 plasmatické hladiny dosažené u zvířat přibližně 0,04 až 0,5násobné (fluoxetin) a 0,3 až 2,1násobné (norfluoxetin) oproti hladinám obvykle dosahovaným u dětských pacientů.

Studie provedená na juvenilních myších ukázala, 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 (léčených 4. až 21. postnatální den) prokázala, že inhibice serotoninového transportéru má dlouhotrvající účinky na chování myši. Nejsou informace o reverzibilitě tohoto účinku. Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Celulosa, mikrokrystalická

Škrob, předbobtnalý

Oxid křemičitý, koloidní, bezvodý

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Hlinitý lak indigokarminu (E 132)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

10, 20, 30, 60 a 100 tablet v blistru (PVC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

FI-13500 Hämeenlinna

FINSKO

Tel: +358 3 615 600

Fax: +358 3 618 3130

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/569/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2011

Datum poslední prodloužení registrace: 30. 11. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 11. 2021