

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluzak 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje fluoxetini hydrochloridum 22,36 mg, což odpovídá fluoxetinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza 55,1 mg v jedné tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdé želatinové tobolky s béžovozelenou spodní částí a olivově zeleným víčkem, potištěné na obou částech FLE 20 a obsahující bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí:

Depresivní epizody.

Obsedantně-kompulzivní porucha.

Mentální bulimie: Přípravek Fluzak 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 mladým osobám pouze v kombinaci se současnou psychologickou terapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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 má 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 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: 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.

Starší pacienti: při zvyšování dávky je doporučena zvýšená opatrnost a denní dávka nemá 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 jaterním poškozením (viz bod 5.2) nebo u pacientů, jejichž současně podávaná léčba má potenciál k interakcím s přípravkem Fluzak (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby přípravkem Fluzak

Je třeba se vyhnout náhlému vysazení léčby. Aby se snížilo riziko příznaků z vysazení, při ukončování léčby přípravkem Fluzak 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 zváženo znovu podávání dříve předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

Pediatrická populace - děti a dospívající od 8 let a starší (středně těžké až těžké depresivní epizody):

Léčba má být zahájena a monitorována pod dohledem specialisty. Zahajovací dávka je 10 mg/den 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.

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

V 19týdenním klinickém hodnocení byly u dětí a dospívajících léčených fluoxetinem pozorovány snížené přírůstky výšky a tělesné hmotnosti (viz bod 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 by proto měl 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.

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

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

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

Jaterní/renální funkce: 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) vyžadujících dialýzu, plazmatické hladiny fluoxetinu a norfluoxetinu nevykazovaly rozdíly ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

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, sebepoškozování a sebevraždy (sebevražedné jednání). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních týdnů léčby, pacienti by měli být pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných fázích uzdravování.

Další duševní poruchy, pro které je přípravek Fluzak předepisován, mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedného jednání. Tyto stavy mohou být navíc komorbidní s depresivní poruchou. Stejná opatření dodržovaná při léčbě depresivní poruchy by měla být dodržována i při léčbě pacientů s jinými duševními poruchami.

Pacienti, kteří mají v anamnéze příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných myšlenek před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých ve věku 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 pečovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v 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 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 aritmii (např. hypokalemie, hypomagnesemie, bradykardie, akutní infarkt myokardu nebo dekompenzované srdeční selhání) nebo při zvýšené expozici fluoxetinu (např. při poruše funkce jater), nebo při konkomitantním užívání s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval a/nebo torsades de pointes (viz bod 4.5).

U pacientů se stabilní srdeční poruchou má být před léčbou zvaženo 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, myoklonus, nestabilitu autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu.

Z tohoto důvodu je podání fluoxetinu v kombinaci s ireverzibilním neselektivním IMAO kontraindikováno (viz bod 4.3). Protože účinek IMAO přetrvává dva týdny, léčba fluoxetinem může být zahájena nejdříve 2 týdny po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO. Obdobně tak i podávání ireverzibilního neselektivního IMAO nesmí být zahájeno dříve než 5 týdnů po skončení léčby fluoxetinem.

Jestliže byl fluoxetin předepisován po delší dobu nebo ve vysokých dávkách, je nutné zvážit delší interval.

Akatizie/psychomotorický neklid: Užití fluoxetinu bylo 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 dávek 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 placeba.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na různých faktorech zahrnujících trvání terapie a velikost dávky a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestzie), poruchy spánku (včetně insomnie a bouřlivých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky lehké 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 Fluzak postupně v průběhu období nejméně jednoho až dvou týdnů, podle potřeb pacienta (viz *Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby přípravkem Fluzak*, 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.

Hemoragie: Při podávání SSRI byly hlášeny případy kožních krvácivých abnormalit, jako je ekchymóza a purpura. Ekchymóza byla hlášena jako neobvyklá v průběhu léčby fluoxetinem. 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 trombocytů (např. atypická antipsychotika jako klozapin, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika - NSAID) nebo dalších přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení, stejně jako u pacientů s krvácivými poruchami v anamnéze (viz bod 4.5).

SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

Elektrokonvulzivní terapie (ECT): Byly hlášeny vzácné případy prodloužených křečí u pacientů užívajících fluoxetin s ECT léčbou, proto je nutná opatrnost.

Tamoxifen: podávání fluoxetinu, silného inhibitoru CYP2D6, může vést ke snížení koncentrací 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).

Serotoninový syndrom a stavy podobné neuroleptickému malignímu syndromu: ve vzácných případech byl hlášen rozvoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu v souvislosti s léčbou fluoxetinem, zvláště byl-li podáván v kombinaci s dalšími serotonergními (mezi jiným 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 hypertermie, rigidita,

myoklonus, nestabilita autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost vyvíjející se do deliria a kómatu) a má být zahájena podpůrná symptomatická léčba.

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.

Tento přípravek 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) by měl být na zřeteli dlouhý eliminační poločas fluoxetinu a norfluoxetinu (viz bod 5.2).

Kontraindikované kombinace

Ireverzibilní neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (např. iproniazid): Byly hlášeny případy závažných a někdy fatálních nežádoucích účinků u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO).

Tyto případy vykazovaly rysy podobné serotoninovému syndromu (který může být zaměněn za (nebo diagnostikován jako) neuroleptický maligní syndrom). U pacientů s těmito reakcemi může být prospěšné podání cyproheptadinu nebo dantrolenu. Symptomy lékové interakce s IMAO zahrnují hypertermii, rigiditu, myoklonus, nestabilitu autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu.

Z tohoto důvodu je podání fluoxetinu v kombinaci s 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 součnému 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 součnému 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, 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: Jsou hlášeny ojedinělé případy sníženého antidepresivního účinku fluoxetinu, pokud je užíván v kombinaci s cyproheptadinem.

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

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

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Fluoxetin může být užíván v průběhu těhotenství, ale předepsání těhotné ženě by mělo 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 serotonergní 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, měly by být předepsány nejnižší účinné dávky fluoxetinu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fluzak 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, 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.

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 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		Hyponatremie	
<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 Skřípání zuby Sebevražedné myšlenky a chování ⁶	Hypománie Mánie Halucinace Agitovanost Panické záchvaty Zmatenost Dysfemie Agresivita	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy	Poruchy pozornosti Závratě Porucha chuti Letargie Somnolence ⁷ Třes	Psychomotorická hyperaktivita Dyskineze Ataxie Porucha rovnováhy Myoklonus Poruchy paměti	Konvulze Akathisie Nezvyklé pohyby jazyka (bukoglosální syndrom) Serotoninový syndrom	
<i>Oční poruchy</i>				
	Rozmazané vidění	Mydriáza		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinitus		
<i>Srdeční poruchy</i>				
	Palpitace Prodloužení QT intervalu na EKG (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventrikulární arytmie včetně torsades de pointes	
<i>Cévní poruchy</i>				
	Návaly ⁹	Hypotenze	Vaskulitida Vazodilatace	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Zívání	Dyspnoe Epistaxe	Faryngitida Plicní příhody (zánětlivé procesy různé histopatologie a/nebo fibróza) ¹⁰	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				

Průjem Nauzea	Zvracení Dyspepsie Sucho v ústech	Dysfagie Gastrointestinální krvácení ¹¹	Ezofageální bolest	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				
			Idiosynkratická hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
	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)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
	Artralgie	Svalové záchvaty	Myalgie	
<i>Poruchy ledvin a močového systému</i>				
	Časté močení ¹³	Dysurie	Retence moči Poruchy močení	
<i>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu</i>				
	Gynekologické krvácení ¹⁴ Erektální dysfunkce Poruchy ejakulace ¹⁵	Sexuální dysfunkce	Galaktorea Hyperprolaktinémie Priapismus	Poporodní krvácení ¹⁷
<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	Zvýšené transaminázy Zvýšená gamaglutamyltransferáza		

¹ zahrnuje anorexii

² zahrnuje časné ranní probouzení, počáteční a průběžnou insomnii

³ zahrnuje ztrátu libida

⁴ zahrnuje noční můry

⁵ zahrnuje anorgasmii

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

⁷ zahrnuje hypersomnii, sedaci

⁸ na základě měření EKG z klinických studií

⁹ zahrnuje návaly horka

¹⁰ zahrnuje atelektázu, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu

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

¹² zahrnuje erythém, exfoliativní vyrážku, potničky, vyrážku, erytematózní vyrážkus, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózni vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózni vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulózní vyrážku, umbilikální erytémovou vyrážku

¹³ zahrnuje polakisurii

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

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

¹⁶ zahrnuje astenii

¹⁷ tento 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 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 (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. Závrať, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky lehké až středně těžké a postupně samy vymizí, u některých pacientů však mohou být těžké nebo mohou trvat déle (viz bod 4.4). Proto se doporučuje, pokud už není nutné v léčbě přípravkem Fluzak pokračovat, ukončovat tuto léčbu postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a bod 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 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

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Případy předávkování fluoxetinem samotným mají obvykle mírný průběh. Symptomy předávkování zahrnovaly nauzeu, zvracení, křeče, kardiovaskulární dysfunkce od asymptomatických arytmií (zahrnujících nodální rytmus a ventrikulární 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 monitorovat srdeční a vitální funkce společně s celkovými symptomatickými a podpurnými opatřeními. Není známo specifické antidotum.

Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze nejsou pravděpodobně přínosem. Aktivované uhlí, které může být použito společně se sorbitolem, je stejně nebo více účinné jako vyvolání zvracení a výplach. Při zvládání předávkování by měla být vzata v úvahu možnost požití i dalších přípravků. Dlouhodobější důkladné lékařské pozorování může být zapotřebí u pacientů, kteří požíli nadměrné množství tricyklických antidepresiv, pokud také užívají nebo užili fluoxetin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

ATC kód: N06AB03.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fluoxetin je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, což je pravděpodobně hlavním mechanismem jeho účinku. Fluoxetin nemá prakticky žádnou afinitu k dalším receptorům, jako jsou $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - a β -adrenergní, serotonergní, dopaminergní, histaminergní, 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 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: Ve studiích s fixními dávkami u pacientů s depresivními epizodami byla křivka zachycující odpověď na dávku plochá, což nenaznačuje výhody ve smyslu vyšší účinnosti pro použití vyšších dávek než doporučených. Nicméně je klinickou zkušeností, že zvyšování dávky může být u některých pacientů prospěšné.

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

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

Premenstruační dysforická porucha: U pacientek splňujících kritéria DSM-IV pro premenstruační dysforickou poruchu (PMDD) byly provedeny dvě placebem kontrolované klinické studie. Pacientky byly zařazeny, pokud měly příznaky dostatečné závažnosti narušení sociálních a pracovních funkcí a vztahů s ostatními. Pacientky užívající perorální kontraceptiva byly vyloučeny. V první studii s 20 mg denně podávanými kontinuálně po dobu 6 cyklů bylo pozorováno zlepšení v primárním parametru účinnosti (iritabilita, 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 na stupnici problémů). 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 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, $p<0,001$.

Účinky na růst, viz bod 4.4 a 4.8:

Po 19 týdnech léčby dosáhli dětské pacienti v klinických studiích léčení fluoxetinem v průměru o 1,1 cm menšího přírůstku výšky ($p=0,004$) a 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 podávání jsou podobné koncentracím pozorovaným po 4 až 5 týdnech.

Biotransformace

Farmakokinetický profil fluoxetinu je nelineární s efektem prvního průchodu játry. Maximální plazmatické hladiny jsou obecně dosaženy 6 až 8 hodin po podání. Fluoxetin je extenzivně

metabolizován polymorfním enzymem CYP2D6. Fluoxetin je primárně metabolizován demethylací v játrech na aktivní metabolit norfluoxetin (desmethylfluoxetin).

Eliminace

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

Zvláštní populace

□ □ Starší pacienti: ve srovnání s mladšími subjekty nejsou u zdravých starších pacientů kinetické parametry ovlivněny

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

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

□ □ Renální insuficience: Po podání jedné dávky fluoxetinu pacientům s lehkou, 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 kancerogenitě nebo mutagenitě ze studií prováděných *in vitro* a na zvířatech.

Studie na dospělých zvířatech

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

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

U myších 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 tělesné 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 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 myší. Nejsou informace o reverzibilitě tohoto účinku. Klinická závažnost těchto nálezů nebyla stanovena.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Fluzak neznamena vstup nové chemické látky do prostředí protože fluoxetin je velmi dobře znám více jak několik desetiletí v EU. Stejně tak objem tohoto léčivého přípravku nezvýší významně objem přípravku už přítomného na trhu. Z tohoto důvodu Fluzak nepředstavuje riziko pro životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, krospovidon, magnesium-stearát

Inkoust: šelak, černý oxid železitý, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku

Tobolka: indigokarmin, černý oxid železitý, žlutý oxid železitý, oxid titaničitý, želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC neprůhledný blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30 a 50 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

30/244/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2021