

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Portal 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg fluoksetina v obliki 22,36 mg fluoksetinijevega klorida.

Pomožne snovi: propilparahidroksibenzoat (E216), metilparahidroksibenzoat (E218). Ena trda kapsula vsebuje 0,06 mg propilparahidroksibenzoata (E216) in 0,14 mg metilparahidroksibenzoata (E218). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Bel do skoraj bel prah, v belo zelenih neprozornih kapsulah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Velike depresivne epizode.

Obsesivno-kompulzivna motnja.

Bulimija nervoza: Portal je indiciran kot dopolnilo psihoterapiji za zmanjšanje prenehanja in bruhanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za peroralno jemanje pri odraslih.

Velike depresivne epizode.

Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 20 mg na dan. V 3 do 4 tednih po začetku zdravljenja ter kasneje je treba oceniti odmerjanje in ga v skladu s klinično presojo po potrebi prilagoditi. Kljub večji možnosti pojava neželenih učinkov pri višjih odmerkih, lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg, odmerek postopno večamo, do največ 60 mg (glejte poglavje 5.1). Prilagajanje odmerkov naj bo skrbno in prilagojeno posamezniku, z namenom vzdrževanja bolnikov na najnižjem učinkovitem odmerku.

Bolnike z depresijo moramo zdraviti zadosti dolgo, najmanj 6 mesecev, da zagotovimo, da so brez simptomov.

Obsesivno-kompulzivna motnja.

Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 20 mg na dan. Kljub večji možnosti pojava neželenih učinkov pri višjih odmerkih, lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg, odmerek postopno večamo, do največ 60 mg.

Če po 10 tednih ni izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o smiselnosti zdravljenja s fluoksetinom. Če dosežemo dober odziv na zdravljenje, lahko zdravljenje nadaljujemo s posamezniku prilagojenim odmerjanjem. Čeprav ni sistematičnih študij, ki bi odgovorile na vprašanje, kako dolgo nadaljevati zdravljenje s fluoksetinom, je obsesivno-kompulzivna motnja kronično stanje in je razumno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja tudi preko 10 tednov pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo. Skrbno prilagajamo odmerjanje pri vsakem posamezniku, da bolnika vzdržujemo na najnižjem učinkovitem odmerku. Redno je treba ocenjevati potrebo po zdravljenju. Nekateri zdravniki zagovarjajo sočasno vedenjsko psihoterapijo pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na farmakoterapijo.

Pri obsesivno-kompulzivni motnji dolgoročne učinkovitosti (dlje kot 24 tednov) niso dokazali.

Bulimija nervoza. Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 60 mg/dan. Pri bulimiji dolgoročne učinkovitosti (dlje kot 3 mesece) niso dokazali.

Odrasli - vse indikacije: Priporočeni odmerek je možno znižati ali zvišati. Odmerkov, višjih od 80 mg/dan, niso sistematično vrednotili.

Fluoksetin lahko dajemo kot enkratni ali razdeljeni odmerek, s hrano ali brez nje.

Ko odmerjanje prekinemo, ostanejo zdravilne učinkovine zdravila v telesu še nekaj tednov. To je treba ob začetku ali zaključku zdravljenja upoštevati.

Otroci in mladostniki: Zdravilo Portal se ne uporablja pri mladostnikih in otrocih mlajših od 18 let.

Starejši: Pri višanju odmerka je potrebna previdnost, odmerek pa naj v splošnem ne presega 40 mg na dan. Najvišji priporočeni odmerek je 60 mg/dan.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 5.2) ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki bi lahko medsebojno delovala z zdravilom Portal (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o nižjem odmerku ali manj pogostem odmerjanju (npr. 20 mg vsak drugi dan).

Odtegnitveni simptomi, opaženi pri prenehanju zdravljenja s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI)

Nenadnemu prenehanju zdravljenja se je treba izogniti. Pri prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom je treba odmerek zmanjševati postopoma, in sicer v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se pri zmanjševanju odmerka ali pri prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki so za bolnika nevzdržni, je treba razmisliti o ponovnem dajanju predhodno predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar počasneje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za fluoksetin ali katerokoli pomožno snov.

Zaviralci monoaminooksidaze: Poročali so o resnih in včasih usodnih reakcijah pri bolnikih, ki so prejeli selektivni zaviralec privzema serotonina v kombinaciji z zaviralcem monoaminooksidaze, ter pri bolnikih, ki so nedavno prekinili zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina in začeli zdravljenje z zaviralcem monoaminooksidaze. Zdravljenje s fluoksetinom lahko začnemo šele 2 tedna po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze in dan po prenehanju zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze.

Nekateri bolniki so kazali značilnosti, podobne serotoninskemu sindromu (ki je lahko podoben in diagnosticiran kot nevroleptični maligni sindrom). Bolnikom s takimi reakcijami lahko koristita

ciproheptadin ali dantrolen. Simptomi medsebojnega delovanja z zaviralcem monoaminooksidaze vključujejo: hipertermijo, rigidnost, mioklonus, avtonomno labilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe v mentalnem stanju, ki vključujejo zmedenost, razdražljivost in skrajno vznemirjenost ter se razvijejo v delirij in komo.

Fluoksetin je torej v kombinaciji z neselektivnimi zaviralcem monoaminooksidaze kontraindiciran. Prav tako mora preteči najmanj 5 tednov po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom, preden začnemo zdravljenje z zaviralcem monoaminooksidaze. Če je bil fluoksetin predpisovan kronično in/ali v visokih odmerkih, je treba upoštevati daljši interval.

Kombinacijo fluoksetina z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze (npr. moklobemidom) odsvetujemo. Vendar pa lahko zdravljenje s fluoksetinom uvedemo naslednji dan po prenehanju zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Peroralno raztopino zdravila Portal lahko uporabljamo pri otrocih in mladostnikih med 8 in 18 letom starosti za zdravljenje zmernih do hudih velikih depresivnih epizod in ga ne smemo uporabljati za druge indikacije. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, spolnim odraščanjem, kognitivnim, čustvenim in vedenjskim razvojem (glejte poglavje 5.3).

V 19 tedenskem kliničnem preskušanju so pri otrocih in mladostnikih, ki so jih zdravili s fluoksetinom, opažali manjši porast telesne višine in telesne mase (glejte poglavje 4.8). Niso dokazali, ali obstaja vpliv na doseganje normalne telesne višine odraslega. Ne moremo izključiti možnosti zaostanka v puberteti (glejte poglavji 5.3 in 4.8). Zato moramo med in po končanem zdravljenju s fluoksetinom nadzorovati rast in pubertetni razvoj (telesno višino, maso in stopnjo zrelosti po TANNER-ju). Če je katerikoli upočasnen, je treba razmisliti o nasvetu pediatra.

V pediatričnih preskušanjih so pogosto poročali o maniji in hipomaniji (glejte poglavje 4.8). Zato priporočamo redno nadzorovanje z namenom odkritja manije/hipomanije. Zdravljenje s fluoksetinom prekinemo pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavi manična faza.

Pomembno je, da se zdravnik, ki zdravljenje predpiše, z otrokom/mlado osebo in/ali njegovimi starši natančno pogovori o tveganjih in prednostih zdravljenja.

Izpuščaji in alergijske reakcije: Poročali so o izpuščaju, anafilaktoidnih reakcijah in progresivnih sistemskih reakcijah, včasih resnih (vključujejo kožo, ledvice, jetra ali pljuča). Ob pojavu izpuščaja ali drugih alergijskih fenomenov, za katere ne identificiramo alternativnega vzroka, moramo zdravljenje s fluoksetinom prekiniti.

Krči: Krči so možno tveganje pri antidepresivnih zdravilih. Zato je treba podobno kot pri drugih antidepresivih fluoksetin pri tistih bolnikih, ki so že imeli krče, uvajati postopno. Zdravljenje je treba prekiniti pri vseh bolnikih, ki dobijo krče ali se jim pogostnost krčev poveča. Fluoksetin ne uporabljamo pri bolnikih z nestabilnimi obolenji s krči/epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je treba skrbno spremljati.

Manija: Antidepresive je treba pri bolnikih z manijo/hipomanijo v anamnezi uporabljati previdno. Kot pri vseh antidepresivih je treba zdravljenje s fluoksetinom prekiniti pri vseh bolnikih, ki vstopajo v manično

fazo.

Delovanje jeter/ledvic: Fluoksetin se obsežno presnavlja v jetrih in izloča skozi ledvice. Pri bolnikih s pomembno okvaro delovanja jeter priporočamo nižji odmerek, npr. odmerjanje vsak drugi dan. Ob dajanju fluoksetina 20 mg/dan 2 meseca bolniki s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 0,17 ml/s) na dializi niso kazali razlike v plazemskih ravneh fluoksetina ali norfluoksetina v primerjavi s kontrolno skupino z normalnim ledvičnim delovanjem.

Srčna obolenja: V elektrokardiogramih 312 bolnikov, ki so prejemali fluoksetin v dvojno slepih kliničnih preskušanjih, niso opažali nobenih motenj prevajanja, ki bi imele za posledico srčni blok. Vendar pa so klinične izkušnje pri akutnih srčnih obolenjih omejene, zato priporočamo previdnost.

Znižanje telesne mase: Pri bolnikih, ki jemljejo fluoksetin, se lahko telesna masa zniža, vendar je to navadno sorazmerno z izhodiščno telesno maso.

Sladkorna bolezen: Pri bolnikih z diabetesom lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina spremeni uravnavanje koncentracije glukoze v krvi. Med zdravljenjem s fluoksetinom se je pojavljala hipoglikemija, po prenehanju jemanja fluoksetina pa se je razvila hiperglikemija. Odmerjanje insulina in/ali peroralnega hipoglikemika bi morebiti bilo potrebno prilagoditi.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje fluoksetin. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepressivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepressivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporabo fluoksetina so povezali s pojavom akatizije, za katero so značilni osebno neprijeten ali nadležen subjektiven občutek nemira in potreba po pogostem premikanju ter nezmožnost stati mirno. To se najpogosteje pojavi v prvih tednih zdravljenja. Pri bolnikih z naštetimi simptomi, bi bilo povečanje odmerka lahko škodljivo.

Odtegnitveni simptomi, opaženi pri prenehanju zdravljenja z zaviralci privzema serotonina (SSRI)

Pri prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti pri nenadnem prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 60 % bolnikov, tako v skupini s fluoksetinom kot tudi v skupini s placebom. Od neželenih učinkov jih je bilo resnih 17 % v skupini s fluoksetinom in 12 % v skupini s placebom.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, tudi od trajanja zdravljenja, odmerka in hitrosti zmanjševanja odmerka. Najpogosteje so poročali o omotici, senzornih motnjah (vključno s parestezijo), motnjah spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenosti ali anksioznosti, navzeji in/ali bruhanju, tremorju in glavobolu. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, čeprav so lahko pri nekaterih bolnikih zelo intenzivni. Običajno se pojavijo v prvih dneh po prenehanju zdravljenja, vendar so take simptome zelo redko opazili tudi pri bolnikih, ki so nenamerno pozabili vzeti odmerke. V splošnem so ti simptomi prehodni in izzvenijo v dveh tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dalj časa (2 – 3 mesece ali več). Zaradi tega je priporočljivo postopno prenehanje zdravljenja s fluoksetinom, ki poteka v obdobju več tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte »Odtegnitveni simptomi, opaženi pri prenehanju zdravljenja s fluoksetinom«, poglavje 4.2).

Krvavitve: Pri uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina so poročali o nenormalnih kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpore. Med zdravljenjem s fluoksetinom so o ekhimozah poročali kot o nepogostih dogodkih. O drugih krvavitvah (npr. ginekoloških krvavitvah, krvavitvah v prebavilih in drugih kožnih ali sluzničnih krvavitvah) so poročali redko. Pri bolnikih, ki jemljejo selektivne zaviralce privzema serotonina je potrebna previdnost, zlasti ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil, za katere vemo, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, kot so klozapin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila), ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev, kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje strjevanja krvi.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT): Pri bolnikih, ki so prejeli fluoksetin v času zdravljenja z EKT, so redko poročali o podaljšanih krčih, zato je potrebna previdnost.

Šentjanževka: Ob sočasni uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), se lahko serotonergični učinki, denimo, serotoninski sindrom, okrepijo.

Redko so v povezavi z zdravljenjem s fluoksetinom poročali o razvoju serotoninskega sindroma ali o nevroleptičnemu malignemu sindromu podobnih dogodkih, zlasti ob dajanju zdravila v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi (med drugim *L*-triptofanom) in/ali nevroleptičnimi zdravili. Ker ti sindromi lahko povzročijo potencialno življenjsko nevarna stanja, je treba zdravljenje s fluoksetinom ob pojavu takih dogodkov (ki jih označujejo skupki simptomov, kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega stanja, vključujoč zmedenost, razdražljivost, skrajno vznemirjenost, ki napredujejo v delirij in komo) prekiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje.

Zdravilo vsebuje propilparahidroksibenzoat (E216) in metilparahidroksibenzoat (E218). Lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Razpolovni čas: Ob ocenjevanju farmakodinamičnega ali farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil (npr. ob prevedbi s fluoksetina na druge antidepresive) je treba upoštevati dolga razpolovna časa izločanja tako fluoksetina kot tudi norfluoksetina (glejte poglavje 5.2).

Zaviralci monoaminooksidaze: (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovane kombinacije: Zaviralec monoaminooksidaze-A (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe: Zaviralec monoaminooksidaze-B (selegelin): nevarnost serotoninskega sindroma. Priporočamo klinično spremljanje.

Fenitoin: Ob sočasnem dajanju s fluoksetinom so opazili spremembe v krvnih koncentracijah. V nekaterih primerih so se pojavile manifestacije toksičnosti. Upoštevati je treba konzervativne sheme

višanja odmerka sočasno jemanega zdravila in spremljati klinično stanje.

Serotoninergična zdravila: Sočasno jemanje serotoninergičnih zdravil (npr. tramadola, triptanov) lahko poveča tveganje za serotoniniski sindrom. Sočasna uporaba s triptani prinaša dodatno tveganje koronarne vazokonstrikcije in hipertenzije.

Litij in triptofan: Ob sočasnem dajanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina z litijem ali triptofanom so poročali o serotoninem sindromu, zato je pri sočasni uporabi fluoksetina s temi zdravili potrebna previdnost. Pri uporabi fluoksetina v kombinaciji z litijem je potrebno bolj natančno in pogostejše klinično spremljanje.

Izoencim CYP2D6: Ker presnova fluoksetina (kot tudi tricikličnih antidepresivov in drugih antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina) vključuje jetrni izoencimski sistem citokroma CYP2D6, lahko sočasno zdravljenje z zdravili, ki se prav tako presnavljajo s tem encimskim sistemom, povzroči medsebojna delovanja zdravil. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s tem izoencimom in imajo ozek terapevtski indeks (kot so flekainid, enkainid, karbamazepin in triciklični antidepresivi), je treba začeti z nižjimi vrednostmi razpona njihovega odmerjanja ali pa jih takšnim vrednostim prilagoditi. Enako velja, če je bolnik jemal fluoksetin v zadnjih 5 tednih.

Peroralni antikoagulanti: Ob sočasnem dajanju fluoksetina s peroralnimi antikoagulanti so občasno poročali o spremenjenih učinkih zdravila proti strjevanju krvi (laboratorijske vrednosti in/ali klinični znaki in simptomi), brez doslednega vzorca, a s povečanim krvavenjem. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, je treba ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s fluoksetinom strjevanje krvi skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4, *Krvavitve*).

Elektrokonvulzivna terapija (EKT): Pri bolnikih, ki so prejemali fluoksetin in zdravljenje z EKT, so redko poročali o podaljšanih krčih, zato je potrebna previdnost.

Alkohol: V formalnih testiranjih fluoksetin ni povišal koncentracije alkohola v krvi ali okreplil učinkov alkohola. Vendar pa kombinacija zdravljenja s selektivnimi zaviralci privzema serotonina in alkohola ni priporočljiva.

Šentjanževka: Kot pri drugih selektivnih zaviralcih privzema serotonina lahko pride do farmakodinamičnih medsebojnih delovanj med fluoksetinom in zdravilno rastlino šentjanževko (*Hypericum perforatum*), kar lahko povzroči porast neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Nekateri epidemiološke študije kažejo na povečano tveganje za srčno-žilne okvare, ki so povezane z uporabo fluoksetina v prvem trimesečju nosečnosti. Mehanizem ni znan. Podatki kažejo, da se pri izpostavljenosti matere fluoksetinu srčno-žilna okvara pri dojenčku pojavi v približno 2 primerih od 100 nosečnosti, v primerjavi s splošno populacijo, kjer je predvideno število tovrstnih okvar približno 1 primer na 100 nosečnosti.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še zlasti v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za persistentno pljučno hipertenzijo novorojenčkov (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji pa se na 1000 nosečnosti pojavita 1 do 2 primera PPNH.

Čeprav fluoksetin med nosečnostjo lahko uporabljamo, je potrebna previdnost pri predpisovanju fluoksetina nosečim ženskam, zlasti v pozni nosečnosti ali tik pred porodom, ker so pri novorojenčkih poročali o naslednjih učinkih: razdražljivost, tresenje, hipotonija, vztrajno jokanje, težave pri sesanju ali motnje spanja. Ti simptomi lahko kažejo na serotoninergične učinke ali odtegnitveni sindrom. Čas do pojava in trajanje teh simptomov sta lahko povezana z dolgim razpolovnim časom fluoksetina (4-6 dni) in njegovega aktivnega presnovka, norfluoksetina (4-16 dni).

Dojenje: Znano je, da se fluoksetin in njegov presnovek norfluoksetin izločata v materino mleko. Pri dojenih dojenčkih so poročali o neželenih učinkih. Če je zdravljenje s fluoksetinom nujno potrebno, je treba razmisliti o prekinitvi dojenja; če pa se z dojenjem nadaljuje, moramo predpisati najnižji učinkoviti odmerek fluoksetina.

Plodnost: Podatki študij na živalih kažejo, da lahko fluoksetin vpliva na kakovost semenčic (glejte poglavje 5.3). Poročila o primerih bolnikov, ki so se zdravili z nekaterimi SSRI, so pokazala, da je vpliv na kakovost semenčic reverzibilen. Vpliva na plodnost pri človeku do sedaj niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Čeprav fluoksetin dokazano ne vpliva na psihomotorične sposobnosti zdravih prostovoljcev, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo poslabša presojo ali sposobnosti. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo avtomobila ali upravljajo nevarnih strojev, dokler niso utemeljeno prepričani, da njihove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev niso prizadete.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so glede na pojavljanje opredeljeni na sledeč način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$ bolnikov)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnikov)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ bolnikov)

zelo redki ($< 1/10.000$ bolnikov)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Jakost in pogostnost neželenih učinkov se lahko s trajanjem zdravljenja zmanjšata in na splošno ne vodita v prekinitev zdravljenja.

Kot pri drugih selektivnih zaviralcih privzema serotonina so opazali naslednje neželene učinke:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: limfadenopatija.

Redki: podaljšan čas krvavitve kot posledica zmanjšanja zaloga serotonina v krvnih ploščicah.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske kožne reakcije (srbenje, izpuščaj, koprivnica).

Zelo redki: anafilaktoidna reakcija, vaskulitis, serumski boleznin podobna reakcija, angioedem (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: anoreksija in izguba telesne mase.

Redki: hipoglikemija, protin, hiperholesterolemija, hipokaliemija.

Zelo redki: Redko so poročali o hiponatriemiji (vključujoč serumsko koncentracijo natrija pod 110 mmol/l), ki se je popravila po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom. V nekaterih primerih je bila najverjetneje posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona. Pri večini poročil je šlo za starejše bolnike in bolnike, ki so jemali diuretike ali bili iz drugih vzrokov hipovolemični.

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: zaskrbljenost (anksioznost) in s tem povezani simptomi (npr. nervoznost).

Občasni: psihoza, halucinacije, evforija, manične reakcije, zmedenost, vznemirjenost, težave s koncentracijo in miselnim procesom (npr. depersonalizacija), napadi panike.

Redki: samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru (glejte poglavje 4.4), nočne more.

Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s fluoksetinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, motnje spanja (npr. nenormalne sanje, nespečnost), vrtoglavica, utrujenost (npr. somnolenca, zaspanost).

Občasni: prehodni nenormalni gibi (npr. trzanje, ataksija, tremor, mioklonus), konvulzije in psihomotorični nemir/akatizija (glejte poglavje 4.4), omotica.

Zelo redki: serotoniniski sindrom (glejte poglavje 4.4), sindrom karpalnega kanala.

Očesne bolezni

Pogosti: nenormalen vid (npr. zamegljen vid, midriaza).

Redki: povečan tlak v očesu.

Srčne bolezni

Pogosti: palpitacije.

Občasni: tahikardija, angina pectoris.

Žilne bolezni

Občasni: vazodilatacija, ortostatska hipotenzija.

Zelo redki: Redko so poročali o hemoragičnih manifestacijah (npr. ginekoloških krvavitvah, krvavitvah v prebavilih in drugih krvavitvah v koži ali sluznicah: petehije, ekhimoza) (glejte poglavje 4.4, poglavje «Krvavitve»).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: faringitis, dispnea.

Redki: Redko so poročali o zehanju, dogodkih, povezanih s pljuči (vključno z vnetnimi procesi različne histopatologije in/ali fibrozo). Dispnea je lahko edini predhodni simptom.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: driska, zaprtje, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, disfagija, spremenjeno zaznavanje okusa, suha usta.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: idiosinkratični hepatitis.

Neznana: Redko so poročali o nenormalnih izvidih jetrnih testov.

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: pruritus, znojenje.

Pogosti: kožni izpuščaji, koprivnica.

Redki: preobčutljivost za svetlobo, alopecija in suha koža.

Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: artralgiya, mialgiya.

Bolezni sečil

Pogosti: zadrževanje seča, pogosto odvajanje seča.

Neznana: proteinurija.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: motnje spolnih funkcij (zapoznela ali odsotna ejakulacija, anorgazmija), priapizem.

Občasni: galaktoreja.

Neznana: amenoreja, vaginitis.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: astenija, letargija.

Pogosti: mrazenje.

Učinki SSRI

Epidemiološke študije, izvedene pri bolnikih starih 50 ali več, kažejo na povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki jemljejo SSRI in triciklične antidepresive (TCA). Mehanizem, ki privede do tega tveganja ni znan.

Odtegnitveni simptomi, opaženi pri prenehanju zdravljenja z zaviralci privzema serotonina (SSRI).

Pri prenehanju zdravljenja s fluoksetinom (zlasti pri nenadnem prenehanju) se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi. Najpogosteje so poročali o omotici, senzornih motnjah (vključno s parestezijo), motnjah spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenosti ali anksioznosti, navzei in/ali bruhanju, tremorju in glavobolu. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni in izzvenijo sami od sebe, čeprav so lahko pri nekaterih bolnikih zelo intenzivni in/ali trajajo dalj časa. Ko zdravljenje s fluoksetinom ni več potrebno, je zato priporočljivo, da prenehanje zdravljenja poteka s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Otroci in mladostniki (glejte poglavje 4.4):

S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost so bila v pediatričnih kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni s fluoksetinom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Za kronično zdravljenje, daljše od 19 tednov, varnosti fluoksetina niso sistematično ocenili.

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so poročali o maničnih reakcijah, vključno z manijo in hipomanijo (pri 2,6 % bolnikov, zdravljenih s fluoksetinom proti 0 % kontrol, ki so dobivali placebo), kar je v večini primerov vodilo do prekinitve zdravljenja. Ti bolniki niso imeli predhodnih epizod hipomanije/manije.

Po 19 tednih zdravljenja so pediatrični bolniki, ki so se zdravili s fluoksetinom, v kliničnem preskušanju pridobili v povprečju 1,1 cm manj telesne višine ($p=0,004$) in 1,1 kg manj telesne mase ($p=0,008$) v primerjavi z osebami, ki so dobivale placebo. V klinični uporabi so poročali tudi o osamljenih primerih zastoja v rasti.

V pediatrični klinični uporabi so poročali o osamljenih primerih neželenih učinkov, ki lahko nakazujejo zapoznelo spolno dozorevanje ali spolno disfunkcijo (glejte poglavje 5.3).

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so zdravljenje s fluoksetinom povezovali z zmanjšanjem vrednosti alkalne fosfataze.

4.9 Preveliko odmerjanje

Primeri prevelikega odmerjanja fluoksetina samega običajno potekajo blago. Simptomi prevelikega odmerjanja so vključevali slabost, bruhanje, krče, motnje delovanja srčnožilnega sistema od asimptomatskih motenj ritma do srčnega zastoja, motnje dihal in znake spremenjenega stanja osrednjega živčevja z razponom od razdraženja do kome. Smrtni izid kot posledica prevelikega odmerjanja fluoksetina samega je izjemno redek. Priporočljivo je spremljanje delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Specifičen antidot ni znan.

Forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjalna transfuzija najverjetneje niso koristne. Aktivno oglje, ki se ga lahko uporabi skupaj s sorbitolom, je lahko vsaj toliko ali bolj učinkovito kot bruhanje ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba pomisliti na možnost vpletenosti več različnih zdravil. Pri bolnikih, ki so zaužili večje količine tricikličnih antidepresivov, bo morda potrebno podaljšanje skrbnega zdravstvenega spremljanja, če so sočasno jemali ali v zadnjem času zaužili tudi fluoksetin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni zaviralci privzema serotonina

Oznaka ATC: N06AB03

Fluoksetin je selektivni zaviralec privzema serotonina, kar verjetno razloži njegov način delovanja. Fluoksetin nima praktično nobene afinitete za druge receptorje, kot so α_1 -, α_2 - in β - adrenergičnih, serotoninergičnih, dopaminergičnih, histaminergičnih₁, muskarinskih in GABA receptorjev.

Velike depresivne epizode: Pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami so opravili klinična preskušanja v primerjavi s placebom in aktivnimi kontrolami. Za zdravilo Portal so pokazali, da je značilno učinkovitejši kot placebo, kot so izmerili s Hamiltonovo ocenjevalno lestvico za depresijo (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D). V teh študijah je zdravilo Portal v primerjavi s placebom povzročil značilno višjo stopnjo odziva (določeno kot 50 % zmanjšanje števila točk po lestvici HAM-D) in remisije.

Odgovor na odmerek: V študijah z določenimi odmerki zdravila pri bolnikih z veliko depresijo je krivulja odgovora na odmerek ravna, kar glede učinkovitosti ne kaže na prednost višjih odmerkov pred predpisanimi. Klinične izkušnje pa kažejo, da je višja titracija za nekatere bolnike lahko koristna.

Obsesivno-kompulzivna motnja: V kratkotrajnih preskušanjih (manj kot 24 tednov) so za fluoksetin pokazali, da je značilno učinkovitejši od placeba. Terapevtski učinek so opazili pri odmerku 20 mg/dan, pri višjih odmerkih (40 ali 60 mg/dan) pa je bila stopnja odziva večja. V dolgotrajnih študijah (podaljšana faza treh kratkotrajnih študij in študija preprečevanja relapsa) učinkovitosti niso pokazali.

Bulimija nervoza: V kratkotrajnih preskušanjih (do 16 tednov) pri ambulantno vodenih bolnikih, ki izpolnjujejo merila DSM-III-R za bulimijo nervozo, so za fluoksetin v odmerku 60 mg/dan pokazali, da je značilno učinkovitejši od placeba pri zmanjševanju prenajedanja in bruhanja. Vendar pa na dolgoročno učinkovitost še ne moremo sklepati.

Pri bolnicah, ki so izpolnjevale diagnostična merila za predmenstruacijsko disforično motnjo (*Pre-Menstrual Dysphoric Disorder*, PMDD) po DSM-IV, so opravili dve s placebom kontrolirani študiji. Bolnice so vključili, če so bili njihovi simptomi dovolj hudi, da so okvarjali družbeno in poklicno delovanje ter medosebna razmerja. Bolnice, ki so jemale peroralne kontraceptive, so izključili. V prvi študiji, s stalnim odmerjanjem 20 mg na dan 6 ciklusov, so opazili izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti (razdražljivost, tesnoba in disfорија). V drugi študiji, s prekinjenim odmerjanjem v lutealni fazi (20 mg na dan 14 dni) 3 cikluse, so opazili izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti (število točk po beleženju hudosti težav na dan (*Daily Record of Severity of Problems*)). Vendar pa o učinkovitosti in trajanju zdravljenja iz teh študij dokončno ne moremo sklepati.

Velike depresivne epizode (otroci in mladostniki): Izvedli so klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več, v primerjavi s placebom. V dveh kratkotrajnih vodilnih študijah so z oceno zmanjšanja skupne vrednosti na revidirani ocenjevalni lestvici depresije v otroštvu (*Childhood Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) in vrednosti na lestvici kliničnega vtisa o izboljšanju (*Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I) pokazali, da je fluoksetin v odmerku 20 mg značilno bolj učinkovit v primerjavi s placebom. V obeh študijah so bolniki izpolnjevali kriterije za zmerno do hudo veliko depresivno motnjo (po kriterijih DSM-III ali DSM-IV) na podlagi treh različnih ocen otroških psihiatrov v praksi. Učinkovitost v preskušanjih s fluoksetinom je lahko odvisna od vključevanja izbrane populacije bolnikov (populacije bolnikov, ki v obdobju 3-5 tednov niso spontano okrevali in katerih depresija je vztrajala ne glede na precejšnjo oskrbo). Obstajajo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravljenja, daljšega od 9 tednov. Na splošno je bila učinkovitost fluoksetina zmerna. Stopnje odzivnosti (primarna končna vrednost, opredeljena kot 30 % zmanjšanje vrednosti na lestvici CDRS-R) so pokazale statistično značilno razliko v eni izmed dveh vodilnih študij (58 % za fluoksetin proti 32 % za placebo, $P=0,013$ in 65 % za fluoksetin proti 54 % za placebo, $P=0,093$). V obeh študijah so bile srednje absolutne spremembe na lestvici CDRS-R od osnovne do končne vrednosti 20 za fluoksetin proti 11 za placebo, $P=0,002$ in 22 za fluoksetin proti 15 za placebo, $P<0,001$.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Fluoksetin se po peroralnem jemanju iz prebavil dobro absorbira. Vnos hrane ne vpliva na biološko uporabnost.

Porazdelitev

Fluoksetin se obsežno (približno 95 %) veže na plazemske beljakovine in se široko porazdeljuje (volumen porazdelitve: 20-40 l/kg). Plazemske koncentracije stanja dinamičnega ravnovesja so dosežene po večtedenskem odmerjanju. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po daljšem času odmerjanja so podobne koncentracijam po 4 do 5 tednih.

Presnova

Fluoksetin ima nelinearni farmakokinetični profil z učinkom prvega prehoda skozi jetra. Maksimalno plazemsko koncentracijo v splošnem dosega v 6 do 8 urah po dajanju. Fluoksetin obsežno presnavlja polimorfni encim CYP2D6. Fluoksetin se večinoma presnavlja v jetrih v aktivni presnovek norfluoksetin (desmetilfluoksetin) z desmetilacijo.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja fluoksetina je 4 do 6 dni, norfluoksetina pa 4 do 16 dni. Ti dolgi razpolovni časi so vzrok za trajanje navzočnosti zdravila še 5-6 tednov po prekinitvi. Izloča se predvsem (približno 60 %) preko ledvic. Fluoksetin se izloča v materino mleko.

Skupine s tveganji

- Starejši: Kinetične spremenljivke pri zdravih starejših v primerjavi z mlajšimi niso drugačne.
- Otroci in mladostniki: Srednja koncentracija fluoksetina pri otrocih je približno 2-krat višja od opažene koncentracije pri mladostnikih ter srednja koncentracija norfluoksetina 1,5-krat višja. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so odvisne od telesne mase in so višje pri otrocih z manjšo telesno maso (glejte poglavje 4.2). Kot pri odraslih sta se fluoksetin in norfluoksetin po večkratnih peroralnih odmerkih znatno kopičila; koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 3 do 4 tednih dnevnega odmerjanja.
- Okvarjeno delovanje jeter: V primeru okvarjenega delovanja jeter (alkoholna ciroza) sta razpolovna časa fluoksetina in norfluoksetina podaljšana na 7 oziroma 12 dni. Treba je razmisliti o nižjem odmerku ali manj pogostem odmerjanju.
- Okvarjeno delovanje ledvic: Po dajanju enkratnega odmerka fluoksetina bolnikom z blago, zmerno ali popolnoma (anurija) okvarjenim delovanjem ledvic kinetične spremenljivke v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso bile drugačne. Vendar pa lahko po večkratnem dajanju opazamo povišanje platoja plazemskih koncentracij stanja dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Iz študij *in vitro* ter študij na živalih ni podatkov o kancerogenezi ali mutogenezi.

V juvenilni toksikološki študiji pri CD podganah je dajanje fluoksetinijevega klorida v odmerku 30 mg/kg/dan v obdobju od 21. do 90. dne postnatalno povzročilo nepovratno degeneracijo in nekrozo testisov, vakuolacijo epitelija epididimisa, nezrelost in neaktivnost ženskega reproduktivnega trakta in manjšo plodnost. Pojavili so se zastoji v spolnem dozorevanju pri samcih (10 in 30 mg/kg/dan) in samicah (30 mg/kg/dan). Pomen teh izsledkov za človeka ni znan. Podgane, ki so dobivale odmerke 30 mg/kg, so imele manjše dolžine stegenic v primerjavi s kontrolami, ter degeneracijo, nekrozo in regeneracijo skeletnih mišic. Pri odmerku 10 mg/kg/dan so plazemske vrednosti pri živalih dosegle približno 0,8 do 8,8 krat (fluoksetin) oziroma 3,6 do 23,2 krat (norfluoksetin) višje vrednosti v primerjavi z vrednostmi, ki jih

navadno opažamo pri pediatričnih bolnikih. Pri odmerku 3 mg/kg/dan so plazemske vrednosti pri živalih dosegle približno 0,04 do 0,5 krat (fluoksetin) oziroma 0,3 do 2,1 krat (norfluoksetin) višje vrednosti v primerjavi z vrednostmi, ki jih navadno opažamo pri pediatričnih bolnikih.

Študija pri mladih miših je pokazala, da zaviranje serotoninskega prenašalca prepreči prirastek v procesu tvorbe kosti. Zdi se, da so ta izsledka podprli klinični izsledki. Reverzibilnosti tega učinka niso ugotavljali.

Druga študija pri mladih miših (zdravljenih od 4. do 21. dan postnatalno) je pokazala, da ima zaviranje serotoninskega prenašalca dolgotrajne učinke na vedenje miši. Ni informacij o tem, ali so ti učinki reverzibilni. Klinične pomembnosti tega izsledka niso ugotavljali.

Študije na odraslih živalih

V reprodukcijski študiji na dveh generacijah podgan fluoksetin ni pokazal neželenih učinkov na parjenje in plodnost podgan, ni bil teratogen in ni vplival na rast, razvoj ali reprodukcijske parametre pri potomcih. Koncentracije fluoksetina v prehrani živali so približno ustrezale odmerkom 1,5, 3,9 oziroma 9,7 mg fluoksetina/kg telesne mase.

Pri mišjih samcih, ki so 3 mesece s prehrano dnevno prejeli fluoksetin v odmerkih, ki približno ustrezajo 31 mg/kg, so opazili zmanjšanje mase mod ter hipospermatogenezo. Vendar pa je ta raven odmerka presegla največji tolerančni odmerek (MTD-maximum tolerated dose), saj so opazili izrazite znake toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:
simetikon,
predgelirani škrob.

Telo in pokrovček:
želatina (E441),
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172),
indigotin (E132),
propilparahidroksibenzoat (E216),
metilparahidroksibenzoat (E218).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 14 ali 28 trdimi kapsulami (2 ali 4 pretisni omoti (Alu/PVC/PVDC folija) po 7 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-1235/11 14 kapsul

5363-I-1236/11 28 kapsul

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 6. 2012