

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Fluval 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg fluoksetina v obliki 22,4 mg fluoksetinijevega klorida.

Pomožne snovi:

Ena trda kapsula vsebuje 139,3 mg laktoze, 0,14 mg metilparahidroksibenzoata (E218) in 0,06 mg propilparahidroksibenzoata (E216).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Telo kapsule je bele, pokrovček zelene barve; vsebina kapsule je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Velike depresivne epizode.

Obsesivno-kompulzivna motnja.

Bulimija nervoza. Zdravilo Fluval je indicirano kot dopolnilo psihoterapiji za zmanjšanje prenajedanja in bruhanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Samo za peroralno jemanje pri odraslih.

Odmerjanje

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 učinkovitost odmerka in ga v skladu s klinično presojo po potrebi prilagoditi. Kljub večji možnosti, da se bodo pri večjih odmerkih pojavili neželeni učinki, lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z 20 mg, odmerek postopno večamo, do največ 60 mg (glejte poglavje 5.1). Skrbno prilagajamo odmerjanje pri vsakem posamezniku, da bolnika vzdržujemo na najmanjšem 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, da se bodo pri večjih odmerkih pojavili neželeni učinki, lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

z 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, 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, zato je razumno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja tudi več kot 10 tednov pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo. Skrbno prilagajamo odmerjanje pri vsakem posamezniku, da bolnika vzdržujemo na najmanjšem 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 na dan.

Pri bulimiji dolgoročne učinkovitosti (dlje kot 3 mesece) niso dokazali.

Odrasli - vse indikacije:

Priporočeni odmerek je možno zmanjšati ali povečati. Odmerkov, večjih od 80 mg na dan, niso sistematično vrednotili.

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

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

Starejši

Pri povečevanju odmerka je potrebna previdnost. Odmerek naj v splošnem ne presega 40 mg na dan. Največji priporočeni odmerek je 60 mg na dan.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 5.2) ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, pri katerih bi lahko prišlo do medsebojnega delovanja z zdravilom Fluval (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o manjšem odmerku ali manj pogostem odmerjanju (npr. 20 mg vsak drugi dan).

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Fluval

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob ukinjanju zdravljenja z zdravilom Fluval, odmerki postopno zmanjšujemo v obdobju najmanj 1 do 2 tednov z namenom zmanjšati tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se med zmanjševanjem odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, moramo razmisliti o ponovni uvedbi predhodno predpisanega odmerka. Zdravnik nato lahko nadaljuje z zmanjševanjem odmerka zdravila, vendar postopoma.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zaviralci monoaminooksidaze: O resnih in včasih usodnih reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so jemali selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor) v kombinaciji z zaviralcem monoaminooksidaze (MAO – monoamine oxidase inhibitor), ter pri bolnikih, ki so nedavno prekinili zdravljenje s SSRI in začeli zdravljenje z zaviralcem MAO. Zdravljenje s fluoksetinom lahko začnemo šele dva tedna po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO in dan po prenehanju zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 MAO vključujejo: hipertermijo, rigidnost, mioklonus, avtonomno labilnost z možnimi hitrimi nihanji 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 zaviralci MAO kontraindiciran.

Prav tako mora po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom preteči najmanj 5 tednov, preden začnemo zdravljenje z zaviralcem MAO. Če je bil fluoksetin predpisan kronično in/ali v velikih odmerkih, je treba upoštevati daljši interval.

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

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) in sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepressivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo. Peroralno raztopino fluoksetina 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 preizkušanju so pri otrocih in mladostnikih, ki so jih zdravili s fluoksetinom, opazili 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 zdravljenjem in po končanem zdravljenju s fluoksetinom nadzorovati rast in pubertetni razvoj (telesno višino in maso ter stopnjo zrelosti po Tannerju). Če je katerikoli upočasnen, se je treba posvetovati s pediatrom.

V pediatričnih preizkušanjih so pogosto poročali o maniji in hipomaniji (glejte poglavje 4.8), zato priporočamo redno nadzorovanje, saj le tako lahko odkrijemo manijo/hipomanijo. 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.

Opozorila

Izpuščaj 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 antidepressivnih zdravilih, zato je treba podobno kot pri drugih antidepressivih fluoksetin postopno uvajati pri tistih bolnikih, ki so že imeli krče. Zdravljenje je treba prekiniti pri vseh bolnikih, ki dobijo krče ali se jim pogostnost krčev poveča. Fluoksetina ne uporabljamo pri bolnikih z nestabilnimi obolenji s krči/epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

je treba skrbno spremljati.

Manija

Antidepresive je treba previdno uporabljati pri bolnikih z manijo/hipomanijo v anamnezi. 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 manjši odmerek, npr. odmerjanje vsak drugi dan.

Pri bolnikih z zelo okvarjenim ledvičnim delovanjem (hitrost glomerulne filtracije < 0,17 ml/s), ki so 2 meseca jemali 20 mg fluoksetina na dan, se na dializi niso pokazale razlike v plazemskih ravneh fluoksetina ali norfluoksetina v primerjavi s kontrolno skupino z normalnim ledvičnim delovanjem.

Srčna obolenja

V elektrokardiogramih 312 bolnikov, ki so v dvojno slepih kliničnih preizkušanjih prejeli fluoksetin, niso opazili nobenih motenj prevajanja, ki bi imele za posledico srčni blok.

Ker so klinične izkušnje pri akutnih srčnih obolenjih omejene, priporočamo previdnost.

Zmanjšanje telesne mase

Pri bolnikih, ki jemljejo fluoksetin, se lahko telesna masa zmanjša, vendar je to navadno sorazmerno z izhodiščno telesno maso.

Diabetes

Pri bolnikih z diabetesom lahko zdravljenje s SSRI spremeni uravnavanje koncentracije glukoze v krvi. Med zdravljenjem s fluoksetinom se je pojavljala hipoglikemija, po ukinitvi fluoksetina pa se je razvila hiperglikemija. Odmerjanje inzulina in/ali peroralnega hipoglikemika bo morda treba prilagoditi.

Samomor/samomorilne misli

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezanimi dogodki). Takšno tveganje ostaja 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 antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov 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 nadzirati. 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.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporabo fluoksetina so povezovali z razvojem akatizije, za katero sta značilna osebno neprijeten, mučen nemir in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Najverjetneje se pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je večanje odmerka lahko škodljivo.

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s SSRI

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja so pogosti, še zlasti, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 60 % bolnikov, tako v skupini, ki je jemala fluoksetin kot tudi v skupini, ki je jemala placebo. V skupini ki je jemala fluoksetin, je bilo resnih 17 % neželenih učinkov, v skupini ki je jemala placebo pa 12 %.

Tveganje za odtegnitvene simptome je odvisno od številnih dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo zmanjševanja odmerka. Najpogostejši odtegnitveni simptomi so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), astenija, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje in glavobol. Običajno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi.

Navadno se pojavijo v prvih dneh ob prekinitvi zdravljenja. Večinoma se ti simptomi omejijo sami in v dveh tednih minejo, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2 do 3 mesece ali več). Zato svetujemo, da odmerek zdravila Fluval ob prekinitvi zdravljenja postopno zmanjšujemo v obdobju najmanj 1 do 2 tednov, glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.2).

Krvavitve

Pri jemanju SSRI 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 SSRI je potrebna previdnost, zlasti ob sočasnem jemanju peroralnih antikoagulantov, ter zdravil, za katere vemo, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, kot so klozapin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, aspirin, nesteroidna protivnetna zdravila), ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Previdnost je potrebna tudi pri, bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje strjevanja krvi.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Pri bolnikih, ki so jemali fluoksetin med zdravljenjem z EKT, so redko poročali o podaljšanih krčih, zato je potrebna previdnost.

Šentjanževka

Pri sočasnem jemanju SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), se lahko serotoninergični učinki, denimo, serotoniniski sindrom, okrepijo.

Nevroleptični maligni sindrom

V povezavi z zdravljenjem s fluoksetinom so redko poročali o razvoju serotoniniskega sindroma ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobnih dogodkov, zlasti ob dajanju v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi (tudi z *L*-triptofanom) in/ali nevroleptičnimi zdravili. Ker ti sindromi lahko povzročijo potencialno življenjsko nevarna stanja, moramo 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.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Fluval

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravilo Fluval vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo Fluval vsebuje tudi metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele) in izjemoma bronhospazem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Razpolovni čas

Pri ocenjevanju farmakodinamičnega ali farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil (npr. ob prehodu s fluoksetina na druge antidepresive) je treba upoštevati dolg razpolovni čas izločanja tako fluoksetina kot norfluoksetina (glejte poglavje 5.2)

Zaviralci MAO: (glejte poglavje 4.3).

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

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe: Zaviralec MAO-B (selegelin) lahko poveča nevarnost za pojav serotoninskega sindroma. Priporočamo klinično spremljanje.

Fenitoin

Pri sočasnem dajanju s fluoksetinom so opažali spremembe koncentracije fenitoina v krvi. V nekaterih primerih so se pojavili znaki toksičnosti. Upoštevati je treba konzervativne sheme povečevanja odmerka pri sočasnem jemanju zdravila in spremljati klinično stanje bolnika.

Serotoninergična zdravila

Sočasno jemanje serotoninergičnih zdravil (npr. tramadola, triptanov) lahko poveča tveganje za serotoninski sindrom. Sočasno jemanje triptanov prinaša dodatno tveganje koronarne vazokonstrikcije in hipertenzije.

Litij in triptofan

Ob sočasnem dajanju SSRI z litijem ali triptofanom so poročali o serotoninskem sindromu, zato je potrebna previdnost. Pri sočasnem jemanju fluoksetina z litijem je potrebno bolj natančno in pogostejše klinično spremljanje bolnika.

Izoencim CYP2D6

Ker presnova fluoksetina (kot tudi tricikličnih antidepresivov in drugih antidepresivov iz skupine SSRI) vključuje jetrni izoencimski sistem citokroma CYP2D6, lahko sočasno zdravljenje z zdravili, ki se prav tako presnavljajo s tem encimskim sistemom, povzroči medsebojna delovanja zdravil. Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s tem izoencimom in imajo ozek terapevtski indeks (kot so flekainid, enkainid, karbamazepin in triciklični antidepresivi), je treba zdravljenje začeti z manjšimi odmerki teh zdravil ali zmanjšati odmerke teh zdravil. To velja tudi, če je bolnik jemal fluoksetin v zadnjih petih tednih.

Peroralni antikoagulanti

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

EKT

Pri bolnikih, ki so jemali fluoksetin med zdravljenjem z EKT, so redko poročali o podaljšanih krčih, zato je potrebna previdnost.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Alkohol

V formalnih testiranjih fluoksetin ni povečal koncentracije alkohola v krvi ali okreplil učinkov alkohola. Kombinacija zdravljenja s SSRI in alkohola ni priporočljiva.

Šentjanževka

Kot pri drugih SSRI lahko pride do farmakodinamičnih medsebojnih delovanj med fluoksetinom in zdravilno rastlino šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zaradi česar se lahko poveča število neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije kažejo, da je jemanje fluoksetina v prvem trimesečju nosečnosti povezano s povečanim tveganjem za pojav kardiovaskularnih okvar. Mehanizem ni znan. Podatki kažejo, da se pri izpostavljenosti matere fluoksetinu kardiovaskularna okvara pri dojenčku pojavi v približno 2 primerih na 100 nosečnosti v primerjavi s splošno populacijo, kjer je predvideno število tovrstnih okvar približno 1 primer na 100 nosečnosti.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). PPHN se je pojavila v približno 5 primerih na 1000 nosečnosti. Pri splošni populaciji se na 1000 nosečnosti pojavita 1 do 2 primera PPHN.

Fluoksetin med nosečnostjo lahko uporabljamo, vendar 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 pri živalih so pokazali, da fluoksetin lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o uporabi nekaterih SSRI pri ljudeh so pokazala, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen.

Do sedaj niso opazili nobenega vpliva na plodnost pri ljudeh.

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 se ne prepričajo, da zdravilo ne vpliva na njihove sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Jakost in pogostost neželenih učinkov se lahko s trajanjem zdravljenja zmanjšata in na splošno ne povzročita prekinitve zdravljenja.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Po vsem telesu: Preobčutljivost (npr. srbenje, izpuščaj, koprivnica, anafilaktoidna reakcija, vaskulitis, serumski boleznin podobna reakcija, angioedem /glejte poglavji 4.3 in 4.4/), mrazenje, serotoniniski sindrom, fotosenzitivnost in zelo redko eritema multiforme, ki lahko napreduje v Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom).

Prebavila: Gastrointestinalne motnje (npr. driska, slabost, bruhanje, dispepsija, disfagija, spremenjeno zaznavanje okusa), suha usta. Redko so poročali o nenormalnih vrednostih testov jetrnega delovanja. Zelo redki so primeri idiosinkratičnega hepatitisa.

Živčevje: Glavobol, motnje spanja (npr. nenormalne sanje, nespečnost), omotica, izguba apetita, utrujenost (npr. zaspanost, dremavost), evforija, prehodni nenormalni gibi (npr. trzanje, ataksija, tresenje, mioklonus), krči in redko psihomotorični nemir/akatizija (glejte poglavje 4.4). Halucinacije, manična reakcija, zmedenost, vznemirjenost, anksioznost in z njimi povezani simptomi (npr. živčnost), motnje zbranosti in miselnega procesa (npr. depersonalizacija), panični napadi, zelo redko serotoniniski sindrom, samomorilne misli in vedenje (ti simptomi se lahko pojavijo zaradi osnovne bolezni). O primerih samomorilnih misli in vedenja so poročali med zdravljenjem s fluoksetinom ali takoj po ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4)

Sečila in spolovila: Retenca urina, pogostejše odvajanje urina.

Reproduktivne motnje: Motnje v spolnosti (zakasnjena ali odsotna ejakulacija, anorgazmija), priapizem, galaktoreja.

Razno: Plešavost, zehanje, motnje vida (npr. zamegljen vid, midriaza), znojenje, vazodilatacija, bolečine v sklepih ali mišicah, posturalna hipotenzija, ekhimoze. Redko so poročali o drugih krvavitvah (npr. ginekoloških krvavitvah, krvavitvah v prebavilih in drugih kožnih ali sluzničnih krvavitvah) (glejte poglavje 4.4).

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

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

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom

Prekinitve zdravljenja s fluoksetinom navadno povzroči odtegnitvene simptome. Omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), astenija, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje in glavobol so reakcije, o katerih bolniki najpogosteje poročajo.

Navadno so ti simptomi blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi in/ali trajajo dlje (glejte poglavje 4.4). Ko zdravljenje z zdravilom Fluval ni več potrebno, se svetuje postopna ukinitve z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Razredni učinki

Epidemiološke študije, v katere so bili vključeni predvsem bolniki, stari 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, zdravljenih s SSRI in tricikličnimi antidepresivi (TCA). Mehanizem, ki povzroči to tveganje, ni znan.

Otroci in mladostniki (glejte poglavje 4.4)

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

S samomorom povezano vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) in sovražnost sta bila v pediatričnih kliničnih preizkušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili s fluoksetinom, kot pa pri tistih, ki so jemali placebo.

Varnosti fluoksetina pri kroničnem zdravljenju, daljšem od 19 tednov, niso sistematično ocenili. V pediatričnih kliničnih preizkušanjih so poročali o maničnih reakcijah, vključno z manijo in hipomanijo (pri 2,6 % bolnikov, zdravljenih s fluoksetinom, v primerjavi z 0 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo), kar je v večini primerov vodilo v prekinitev zdravljenja. Ti bolniki niso imeli predhodnih epizod hipomanije/manije.

Po 19 tednih zdravljenja so pediatrični bolniki, ki so se zdravili s fluoksetinom, v kliničnem preizkušanju 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 tudi poglavje 5.3). V pediatričnih kliničnih preizkušanjih so zdravljenje s fluoksetinom povezovali z zmanjšanjem vrednosti alkalne fosfataze.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja samega fluoksetina so običajno izraženi v blagi obliki. Simptomi prevelikega odmerjanja so vključevali slabost, bruhanje, krče, motnje delovanja srčnožilnega sistema z razponom 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 samega fluoksetina je izjemno redek. Priporočamo spremljanje srčnega delovanja in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Specifični antidot ni znan.

Forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjalna transfuzija najverjetneje niso koristne. Aktivno oglje, ki ga lahko uporabimo 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 večih 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 fluoksetin 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 fluoksetin v primerjavi s placebom povzročil značilno višjo stopnja odziva (določeno kot 50-odstotno 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.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Obsesivno-kompulzivna motnja

V kratkotrajnih preskušanjih (manj kot 24 tednov) so za fluoksetin pokazali, da je značilno učinkovitejši od placeba. Terapevtski učinek so opažali pri odmerku 20 mg na dan, pri višjih odmerkih (40 ali 60 mg na dan) pa je bila stopnja odziva višja. 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 na 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 ovirali družbeno in poklicno delovanje ter medosebna razmerja. Bolnice, ki so jemale peroralne kontraceptive, so izključili. V prvi študiji, s 6 cikli stalnega odmerjanja po 20 mg na dan, so opažali izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti (razdražljivost, tesnoba in disforija). V drugi študiji s 3 cikli, s prekinjenim odmerjanjem v lutealni fazi (20 mg na dan 14 dni), so opažali izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti (število točk na podlagi vsakodnevnega beleženja jakosti težav (*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)

Pri otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več so izvedli klinična preskušanja in ugotovitve primerjali 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 po 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 do 5 tednov niso spontano okrevali in pri katerih je depresija 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-odstotno zmanjšanje vrednosti na lestvici CDRS-R) so pokazale statistično značilno razliko v eni izmed dveh vodilnih študij (58 % za fluoksetin v primerjavi s 32 % za placebo, $P=0,013$ in 65 % za fluoksetin v primerjavi s 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 v primerjavi z 11 za placebo, $P=0,002$ in 22 za fluoksetin v primerjavi s 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 je 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.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 do 6 tednov po prekinitvi. Izloča se predvsem (približno 60 %) skozi ledvice. 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 večja od koncentracije pri mladostnikih ter srednja koncentracija norfluoksetina pa je 1,5-krat večja.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so odvisne od telesne mase in so večje pri otrocih z manjšo telesno maso (glejte poglavje 4.2). Kot pri odraslih sta se fluoksetin in norfluoksetin po večkratnih peroralnih odmerkih znatno kopičila tudi pri otrocih; koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 3 do 4 tednih dnevnega odmerjanja.

Okvarjeno delovanje jeter

Pri okvarjenem delovanju jeter (alkoholna ciroza) sta razpolovna časa fluoksetina in norfluoksetina podaljšana na 7 oziroma 12 dni. Razmisliti je treba o manjšem 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. Po večkratnem dajanju lahko opazamo povečanje 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 mutagenezi.

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 epitelijskega 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 kontrolno skupino, 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) večje vrednosti v primerjavi z vrednostmi, ki jih navadno opazamo 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) večje vrednosti v primerjavi z vrednostmi, ki jih navadno opazamo 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

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

reverzibilni. Klinične pomembnosti tega izsledka niso ugotavljali.

Raziskave pri odraslih živalih

V reprodukcijski študiji na podganah druge generacije fluoksetin ni imel neželenih učinkov na parjenje ali plodnost pri podganah, ni bil teratogen in ni vplival na rast, razvoj ali reprodukcijske parametre potomcev.

Koncentracije v hrani so zagotovile odmerke v velikosti približno 1,5 mg, 3,9 mg in 9,7 mg fluoksetina/kg telesne mase.

Pri podganjih samcih, ki so 3 mesece prejeli fluoksetin s hrano v odmerku približno 31 mg/kg na dan, je prišlo do zmanjšanja mase testisov in do hipospermatogeneze. Vendar pa je ta odmerek presegal največji tolerančni odmerek (MTD), kajti pojavili so se pomembni znaki toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E572)

Telo in pokrovček kapsule:

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

indigotin (E132)

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat (E216)

želatina (E441)

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

Pretisni omot (AL-folija, PVC/PVDC-folija): 14 trdih kapsul (2 pretisna omota po 7 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (AL-folija, PVC/PVDC-folija): 28 trdih kapsul (4 pretisni omoti po 7 kapsul), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

1.3.1	Fluoxetine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

14 kapsul: 5363-I-612/11

28 kapsul: 5363-I-613/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 19. 12. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 8. 2012