

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fluoksetin Vitabalans 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje fluoksetinijev klorid, ki ustreza 20 mg fluoksetina. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo zelena, okrogla, konveksna tableta z zarezo, s premerom 9 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

- velike depresivne epizode,
- obsesivno-kompulzivna motnja,
- bulimija nervoza: fluoksetin je indiciran kot dopolnilo psihoterapiji za zmanjšanje prenajedanja in bruhanja.

Otroci in mladostniki stari 8 let in več:

- zmerna do huda velika depresivna epizoda, če je depresija neodzivna na psihološko terapijo po 4-6 srečanjih. Antidepresiv je treba ponuditi otroku ali mladi osebi z zmerno do hudo depresijo samo v kombinaciji s sočasno psihološko terapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Velike depresivne epizode

Odrasli in starostniki: Priporočen dnevni 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, se lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg, odmerek postopno poveča, do največ 60 mg (glejte poglavje 5.1). Prilagajanje odmerka mora biti individualno in previdno, da se lahko bolnikovo zdravljenje vzdržuje ob najmanjšem, še 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, se lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg po dveh tednih, odmerek postopno poveča, do največ 60 mg.

Če po 10 tednih ni izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o smiselnosti zdravljenja s fluoksetinom. Če se doseže dober odziv na zdravljenje, se lahko zdravljenje nadaljuje s posamezniku prilagojenim odmerjanjem. Čeprav ni sistematičnih študij, ki bi odgovorile na vprašanje, kako dolgo nadaljevati z zdravljenjem s fluoksetinom, je obsesivno-kompulzivna motnja (OKM) kronično stanje in je razumno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja tudi preko 10 tednov pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje. Prilagajanje odmerka mora biti individualno in previdno, da se lahko bolnikovo zdravljenje vzdržuje ob najmanjšem, še učinkovitem odmerku. Redno je treba ocenjevati potrebo po zdravljenju. Nekateri zdravniki zagovarjajo sočasno vedenjsko psihoterapijo pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na farmakoterapijo.

Pri OKM niso dokazali dolgoročne učinkovitosti (več kot 24 tednov).

Bulimija nervoza

Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 60 mg na dan. Pri bulimiji nervozi niso dokazali dolgoročne učinkovitosti (več kot 3 mesece).

Vse indikacije

Odrasli: Priporočeni odmerek se lahko poveča ali zmanjša. Odmerki, večji od 80 mg na dan, niso bili sistematično ovrednoteni.

Fluoksetin lahko bolnik zaužije v obliki enega odmerka ali deljenih odmerkov, v času obroka ali med obroki.

Ko se odmerjanje prekine, bodo zdravilne učinkovine prisotne v telesu še več tednov. To je potrebno upoštevati pri začetku ali ukinitvi terapije.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki stari 8 let in več (zmerna do huda velika depresivna epizoda)

Zdravljenje se mora uvesti in spremljati pod nadzorom specialista. Začetni odmerek je 10 mg na dan. Prilagajanje odmerka mora biti individualno in previdno, da se lahko bolnikovo zdravljenje vzdržuje ob najmanjšem, še učinkovitem odmerku.

Po enem do dveh tednih se lahko odmerek poveča na 20 mg na dan. Izkušenj iz kliničnega preskušanja dnevnih odmerkov večjih od 20 mg je malo. Obstaja le malo podatkov o zdravljenju daljšem od 9 tednov.

Otroci z nizko telesno težo

Zaradi višjih plazemskih koncentracij pri otrocih z nizko telesno težo, se lahko terapevtski učinek doseže z nižjimi odmerki (glejte poglavje 5.2).

Za pediatrične bolnike, ki se odzovejo na zdravljenje, je treba potrebo po nadaljevanju zdravljenja po 6 mesecih ponovno oceniti. Če klinična korist ni dosežena v 9 tednih, je treba ponovno razmisliti o zdravljenju.

Starejši

Pri povečevanju odmerka je priporočljiva previdnost in dnevni odmerek na splošno ne sme preseči 40 mg. Največji priporočeni odmerek je 60 mg na dan.

Pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2) ali pri bolnikih, pri katerih ima sočasno uporabljeno zdravilo možnost medsebojnega delovanja s fluoksetinom (glejte poglavje 4.5) je potrebno upoštevati uporabo manjših odmerkov manj pogostim odmerjanjem (npr. 20 mg vsak drugi dan).

Odtgnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob ukinjanju zdravljenja s fluoksetinom je treba odmerek postopno zmanjševati v obdobju najmanj enega do dveh tednov z namenom zmanjšanja tveganja za pojav odtgnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se med zmanjševanjem odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi predhodno predpisanega odmerka. Zdravnik lahko kasneje nadaljuje z zmanjševanjem odmerka zdravila, vendar bolj postopno.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete Fluoksetin Vitabalans so namenjene le za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za fluoksetin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Fluoksetin je kontraindiciran v kombinaciji z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (npr. iproniazid) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Fluoksetin je kontraindiciran v kombinaciji z metoprololom, ki se uporablja pri srčnem popuščanju (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija - Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let

S samomorom povezano vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opaženi pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Fluoksetin se sme uporabiti le pri otrocih in mladostnikih starih od 8 do 18 let za zdravljenje zmerne do hude velike depresivne epizode in se ne sme uporabljati za druge indikacije. Če se na podlagi klinične potrebe, vseeno sprejme odločitev za zdravljenje, je treba bolnika natančno spremljati zaradi pojava simptomov samomorilnosti. Poleg tega so na voljo maloštevilni podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, spolnega odraščanja, kognitivnega, čustvenega in vedenjskega razvoja (glejte poglavje 5.3).

V 19-tedenskem kliničnem preskušanju so pri otrocih in mladostnikih, ki so jih zdravili s fluoksetinom, opažali zmanjšanje telesne višine in zvečanje telesne mase (glejte poglavje 5.1). Niso dokazali, ali obstaja vpliv na doseganje normalne telesne višine odraslega. Možnosti zaostanka v puberteti se ne da izključiti (glejte poglavji 5.3 in 4.8). Zato je treba 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 je treba prekiniti 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.

Izpuščaj in alergijske reakcije

Poročali so o izpuščaju, anafilaktoidnih dogodkih in progresivnih sistemskih dogodkih, ki so včasih resni (prizadenejo kožo, ledvice, jetra ali pljuča). Ob pojavu izpuščaja ali drugih alergijskih pojavov, pri katerih ni mogoče ugotoviti druge etiologije, je treba zdravljenje s fluoksetinom prekiniti.

Epileptični napadi

Pri antidepresivih obstaja tveganje za epileptične napade. Zato je treba podobno kot pri drugih antidepresivih fluoksetin pri tistih bolnikih, ki so že imeli epileptične napade, uvajati postopno. Zdravljenje je treba prekiniti pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptične napade ali se jim pogostnost epileptičnih napadov poveča. Fluoksetinu se je treba izogniti pri bolnikih z nestabilnimi konvulzivnimi motnjami/epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5).

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Pri bolnikih, ki so prejeli fluoksetin v času zdravljenja z elektrokonvulzivno terapijo, so redko poročali o podaljšanem krčih, zato se priporoča previdnost.

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 motnjo v delovanju jeter priporočamo nižji odmerek, npr. odmerjanje vsak drugi dan. Ob dajanju fluoksetina 20 mg na dan 2 meseca bolniki s hudo ledvično odpovedjo (hitrost glomerulne filtracije < 10 ml/min) na dializi niso kazali razlike v plazemskih ravneh fluoksetina ali norfluoksetina v primerjavi s kontrolno skupino z normalnim delovanjem ledvic.

Tamoksifen

Fluoksetin, ki je močan zaviralec CYP2D6, lahko privede do zmanjšane koncentracije endoksifena, enega najpomembnejših aktivnih metabolitov tamoksifena. Zato se je potrebno, kadar je le mogoče, izogibati fluoksetinu med zdravljenjem s tamoksifenom (glejte poglavje 4.5).

Učinki na kardiovaskularni sistem

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s torsade des pointes (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Pri bolnikih, ki imajo motnje kot so sindrom kongenitalnega podaljšanja intervala QT, imajo v družini podaljšanje intervala QT ali druge klinične motnje, ki lahko vodijo do aritmij (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija, bradikardija, akutni miokardni infarkt ali nekompenzirano srčno popuščanje) ali povečano izpostavljenost fluoksetinu (npr. okvara jeter), je pri uporabi fluoksetina potrebna previdnost.

Če se zdravi bolnike s stabilno srčno boleznijo, je pred začetkom zdravljenja potrebno narediti EKG preiskavo. Če se med zdravljenjem s fluoksetinom pojavijo znaki srčne aritmije, je z zdravljenjem potrebno prekiniti in narediti EKG.

Izguba telesne mase

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

Diabetes

Pri bolnikih z diabetesom lahko zdravljenje s SSRI spremeni uravnavanje koncentracije glukoze v krvi. Med zdravljenjem s fluoksetinom se je pojavljala hipoglikemija, po prekinitvi zdravljenja pa se je razvila hiperglikemija. Odmerjanje insulina in/ali peroralnega hipoglikemika bo morda treba 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 z veliko depresivno epizodo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov z veliko depresivno epizodo.

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 obstaja pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov 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.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba fluoksetina je povezana z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivno 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.

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

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 dogodki ob prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 60 % bolnikov, tako v skupini s fluoksetinom kot tudi v skupini s placebom. Resnih neželenih dogodkov je bilo 17 % v skupini s fluoksetinom in 12 % v skupini s placebom.

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od številnih dejavnikov, vključno s trajanjem in odmerkom terapije in stopnjo zmanjševanja odmerka. Omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), astenija, agitacija ali anksioznost, slabost in/ali bruhanje, tremor in glavobol so reakcije, o katerih bolniki najpogosteje poročajo. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi. Navadno se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja. Večinoma so ti simptomi samoomejujoči in navadno v 2 tednih izzvenijo, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da fluoksetin ob prekinitvi zdravljenja postopno zmanjšujemo v obdobju najmanj enega do dveh tednov, glede na bolnikove potrebe (glejte *Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom*, poglavje 4.2).

Krvavitve

Pri jemanju SSRI so poročali o nenormalnih kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpura. O ekhimozah so poročali kot o nepogostih dogodkih med zdravljenjem s fluoksetinom. Redko so poročali o drugih krvavitvah (npr. ginekološke krvavitve, krvavitve v prebavilih in druge kožne krvavitve ali krvavitve sluznic). Pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, je potrebna previdnost, zlasti ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil, ki znano vplivajo na funkcijo 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 (glejte poglavje 4.5).

Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Midriaza

Poročali so o midriazi v kombinaciji s fluoksetinom, zato je potrebna previdnost pri predpisovanju fluoksetina bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali tistim s tveganjem za akutni glavkom ozkega zakotja.

Serotoninski sindrom ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobni dogodki

Redko so v povezavi z zdravljenjem s fluoksetinom poročali o razvoju serotoninskega sindroma ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobnih dogodkov, zlasti ob dajanju v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi (med drugim L-triptofanom) in/ali nevroleptičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Ker ti sindromi lahko povzročijo potencialno življenje ogrožujoča stanja, moramo zdravljenje s fluoksetinom ob pojavu takih dogodkov (ki jih označujejo skupki simptomov, kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z možnimi hitrimi nihanji vitalnih znakov, spremembe mentalnega stanja, vključujoč zmedenost, razdražljivost, skrajno vznemirjenost, ki napredujejo v delirij in komo) prekiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje.

Ireverzibilni neselektivni zaviralci monoaminooksidaze (npr. iproniazid)

Poročali so o resnih in včasih usodnih reakcijah pri bolnikih, ki so prejeli selektivni zaviralec privzema serotonina v kombinaciji z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze. Ti bolniki so kazali značilnosti podobne serotoninskemu sindromu (ki je lahko podoben (ali diagnosticiran) kot nevroleptični maligni sindrom). Ciproheptadin ali dantrolen lahko koristita bolnikom s takimi reakcijami. Simptomi medsebojnega delovanja z zaviralcem monoaminooksidaze 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 ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Zaradi dveh tednov trajajočega učinka, lahko zdravljenje s fluoksetinom začnemo šele 2 tedna po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze. Prav tako mora preteči vsaj 5 tednov po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom, preden začnemo zdravljenje z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Razpolovna doba

Ob ocenjevanju farmakodinamičnega ali farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil (npr. ob zamenjavi fluoksetina z drugimi antidepresivi) je treba upoštevati dolga razpolovna časa izločanja tako fluoksetina kot tudi norfluoksetina (glejte poglavje 5.2).

Kombinacije, ki so kontraindicirane

Ireverzibilni neselektivni zaviralci monoaminooksidaze (npr. iproniazid)

Poročali so o resnih in včasih usodnih reakcijah pri bolnikih, ki so prejeli SSRI v kombinaciji z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze.

Nekateri bolniki so kazali značilnosti podobne serotoniniskemu sindromu (ki je lahko podoben (ali diagnosticiran) kot nevroleptični maligni sindrom). Ciproheptadin ali dantrolen lahko koristita bolnikom s takimi reakcijami. Simptomi medsebojnega delovanja z zaviralcem monoaminooksidaze vključujejo: hipertermijo, rigidnost, mioklonus, avtonomno labilnost z možnimi hitrimi nihaji vitalnih znakov, spremembe v mentlnem stanju, ki vključujejo zmedenost, razdražljivost in skrajno vznemirjenost ter se razvijejo v delirij in komo.

Fluoksetin je torej v kombinaciji z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Zaradi dveh tednov trajajočega učinka slednjega, lahko zdravljenje s fluoksetinom začnemo šele 2 tedna po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze. Prav tako mora preteči vsaj 5 tednov po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom, preden začnemo zdravljenje z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze.

Metoprolol, ki se uporablja pri srčnem popuščanju

Nevarnost neželenih učinkov metoprolola, vključno s prekomerno bradikardijo, se lahko poveča zaradi zaviranja njegove presnove s fluoksetinom (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, ki niso priporočljive

Tamoksifen

V literaturi so poročali o farmakokinetičnih interakcijah med zaviralci CYP2D6 in tamoksifenom, ki kažejo 65-75% znižanje plazemske koncentracije ene od bolj aktivnih oblik tamoksifena, t.j. endoksifena. V nekaterih študijah so pri sočasni uporabi nekaterih antidepresivov iz skupine SSRI, poročali o zmanjšani učinkovitosti tamoksifena. Ker zmanjšane učinka tamoksifena ni mogoče izključiti, se je treba, če je le možno, izogibati sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2D6 (vključno s fluoksetinom) (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

V formalnih testiranjih fluoksetin ni zvišal koncentracije alkohola v krvi ali okreпил učinkov alkohola, vendar sočasna uporaba SSRI zdravljenja z alkoholom ni priporočljiva.

Zaviralci monoaminooksidaze A (MAO-A) vključno z linezolidom in metiltioninijevim kloridom (metilen modro)

Tveganje za serotoniniski sindrom vključno z drisko, tahikardijo, potenjem, tresenjem, zmedenostjo ali komo. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi teh zdravilnih učinkovin s fluoksetinom, je potrebno skrbno klinično spremljanje, in začeti z uporabo nižjih odmerkov od priporočenih (glejte poglavje 4.4).

Mekitazin

Tveganje za neželene učinke mekitazina (kot je podaljšanje intervala QT), se lahko poveča zaradi zaviranja njegove presnove s fluoksetinom.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost

Fenitoin

Ob sočasnem dajanju s fluoksetinom so opažali spremembe v krvnih koncentracijah. V nekaterih primerih so se pojavile manifestacije toksičnosti. Razmisliti je potrebno o uporabi konzervativnih shem titracije odmerka za sočasno dano zdravilo in spremljanju kliničnega stanja bolnika.

*Serotonergična zdravila (litij, tramadol, buprenorfin, triptani, selegilin (zaviralec MAO-B), šentjanževka (*Hypericum perforatum*))*

Ob sočasni uporabi SSRI z zdravili, ki imajo serotoninergični učinek so poročali o blagem serotoninemskem sindromu. Zato je pri sočasni uporabi fluoksetina s temi zdravili potrebna previdnost, z bolj natančnim in pogostejšim kliničnim spremljanjem (glejte poglavje 4.4.).

Podaljšanje intervala QT

Farmakokinetične in farmakodinamične študije med fluoksetinom in drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka fluoksetina in teh zdravil ni mogoče izključiti. Sočasno jemanje fluoksetina z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki skupine IA in III, antipsihotiki (npr. fenotiazinski derivati, pimoziid, haloperidol), triciklični antidepresivi, nekatera protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin i.v., pentamidin), antimalariki, predvsem halofantrin, nekateri antihistaminiki (astemizol, mizolastin), mora zato biti previdno (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (peroralni antikoagulanti, ne glede na njihov mehanizem, zaviralci agregacije trombocitov vključno z acetilsalicilno kislino in nesteroidna protivnetna zdravila)
Povečano tveganje za krvavitve. Potrebno je klinično spremljanje in pogostejše spremljanje INR pri sočasnem jemanju s peroralnimi antikoagulanti. Primerna je lahko tudi prilagoditev odmerka med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

Ciproheptadin

Obstajajo posamezna poročila o primerih zmanjšane antidepresivnega delovanja fluoksetina, pri sočasni uporabi s ciproheptadinom.

Zdravila, ki povzročajo hiponatriemijo

Hiponatriemija je neželen učinek fluoksetina. Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki so povezana s hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin in okskarbazepin), lahko povzroči povečano tveganje (glejte poglavje 4.8).

Zdravila, ki znižujejo epileptogeni prag

Epileptični napadi so nezaželeni učinek fluoksetina. Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki bi lahko znižala prag za epileptične napade (npr. triciklični antidepresivi, drugi SSRI, fenotiazini, butirofenoni, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol), lahko povzroči povečano tveganje.

Druga zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2D6

Fluoksetin je močan zaviralec encima CYP2D6, zato lahko sočasno zdravljenje z zdravili, ki se prav tako presnavljajo s tem encimskim sistemom, vodi do medsebojnega delovanja, predvsem s tistimi zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. flekainid, propafenon in nebivolol) in tistimi, katerih odmerek je potrebno prilagajati, kot tudi z atomoksetinom, karbamazepinom, tricikličnimi antidepresivi in risperidonom. Pri njih je potrebno začeti z nižjimi vrednostmi razpona njihovega odmerjanja ali pa jih takšnim vrednostim prilagoditi. Enako velja, če je bolnik jemal fluoksetin v zadnjih 5 tednih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije so pokazale povečano tveganje za srčno-žilne okvare, povezane z uporabo fluoksetina v prvem trimesečju nosečnosti. Mehanizem ni znan. Podatki kažejo, da je tveganje, da bo imel novorojenec srčno-žilno okvaro, če je mati jemala fluoksetin, v območju 2 od 100. Pri splošni populaciji je pričakovana pogostnost takšnih okvar približno 1 od 100.

Epidemiološki podatki so pokazali, da uporaba SSRI v nosečnosti, posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije novorojenčka (PPHN). Opazovano tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. Pri splošni populaciji je pogostnost PPHN 1 do 2 primera na 1000 nosečnosti.

Čeprav se fluoksetin lahko uporablja med nosečnostjo, je potrebna previdnost, zlasti v pozni nosečnosti ali tik pred porodom, ker so pri novorojenčkih poročali o naslednjih učinkih: razdražljivost, tremor, hipotonija, vztrajno jokanje, težave pri sesanju ali spanju. 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).

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Dojenje

Znano je, da se fluoksetin in njegov presnovek norfluoksetin izločata v materino mleko pri človeku. Poročali so o neželenih učinkih pri dojenih dojenčkih. 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 pridobljeni iz študij na živalih so pokazali, da lahko fluoksetin vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3.). Poročila iz študij z nekaterimi SSRI pri ljudeh so pokazala, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen. Vpliva na plodnost pri ljudeh do sedaj niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Fluoksetin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Čeprav fluoksetin ne vpliva na psihomotorične sposobnosti pri zdravih prostovoljcih, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo poslabša presojo ali sposobnosti. Bolnikom je potrebno svetovati, naj se izogibajo vožnji avtomobila ali upravljanju z nevarnimi stroji, dokler se ne bodo zadostno prepričali, da njihove sposobnosti niso prizadete.

4.8 Neželeni učinki

a.) Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih s fluoksetinom, so bili glavobol, navzea, nespečnost, utrujenost in driska. Jakost in pogostnost neželenih učinkov se lahko s trajanjem zdravljenja zmanjšata. Na splošno pojav neželenih učinkov ne povzroči prekinitve zdravljenja.

b.) Tabela pregled neželenih učinkov

Spodnja tabela prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili pri zdravljenju odrasle in pediatrične populacije s fluoksetinom. Nekateri od teh neželenih učinkov so podobni kot pri drugih selektivnih zaviralcih privzema serotonina (SSRI).

Naslednje pogostnosti so bile izračunane iz kliničnih preskušanj pri odraslih (n = 9297) in iz spontanih sporočil.

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Neznana |
|---|----------------|----------------|------------------|----------------|
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> | | | | |
| | | | Trombocitopenija | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---|--|--|
| | | | Neutropenija Leukopenija | |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | | | | |
| | | | Anafilaktična reakcija Serumska bolezen | |
| <i>Bolezni endokrinega sistema</i> | | | | |
| | | | Nepravilno izločanje antidiuretskega hormona | |
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i> | | | | |
| | Zmanjšan apetit ¹ | | Hiponatriemija | |
| <i>Psihiatrične motnje</i> | | | | |
| Nespečnost ² | Anksioznost Živčnost Nemirnost Napetost Znižan libido ³ Motnje spanja Nenormalne sanje ⁴ | Depersonalizacija Privzdignjeno razpoloženje Evforično razpoloženje Nenavadno razmišljanje Nenormalen orgazem ⁵ Bruksizem Samomorilne misli in vedenje ⁶ | Hipomanija Manija Halucinacije Agitacija Napadi panike Zmedenost Disfemija Agresija | |
| <i>Bolezni živčevja</i> | | | | |
| Glavobol | Motnja pozornosti Omotičnost Disgvezija | Psihomotorična hiperaktivnost Diskinezija Ataksija | Konvulzije Akatizija Bukoglosalni sindrom | |

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | Letargija Somnolenca ⁷ Tremor | Motnje ravnotežja Mioklonus Motnje spomina | Serotoninski sindrom | |
| <i>Očesne bolezni</i> | | | | |
| | Zamegljen vid | Midriaza | | |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i> | | | | |
| | | Tinitus | | |
| <i>Srčne bolezni</i> | | | | |
| | Palpitacije Podaljšanje QT na elektrokardiogramu | | Ventrikularna aritmija, vključno s torsades de pointes | |
| <i>Žilne bolezni</i> | | | | |
| | Zardevanje ⁸ | Hipotenzija | Vaskulitis Vazodilatacija | |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | | | | |
| | Zehanje | Dispneja Epistaksa | Faringitis Pljučni dogodki (vnetni procesi različne histopatologije in/ali fibroza) ⁹ | |
| <i>Bolezni prebavil</i> | | | | |
| Driska Navzea | Bruhanje Dispepsija Suha usta | Disfagija Gastrointestinalne krvavitve ¹⁰ | Ezofagealna bolečina | |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | | | | |
| | | | Idiosinkratični hepatitis | |

| | | | | |
|---|--|---|---|-----------------------------------|
| <i>Bolezni kože in podkožja</i> | | | | |
| | Izpuščaj ¹¹ Urtikarija Pruritus Hiperhidroza | Alopecija Povečana nagnjenost k podplutbam Hladen znoj | Angioedem Ekhimoz Fotosenzitivnostne reakcije Purpura Multiformni eritem Stevens-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) | |
| <i>Bolezni mišično-skeletalnega sistema in vezivnega kiva</i> | | | | |
| | Artralgijs | Trzanje mišic | Mialgijs | |
| <i>Bolezni sečil</i> | | | | |
| | Pogosto uriniranje ¹² | Disurija | Zadrževanje urina Motnje uriniranja | |
| <i>Motnje reprodukcije in dojka</i> | | | | |
| | Ginekološka krvavitev ¹³ Erektilna disfunkcija Motnje ejakulacije ¹⁴ | Spolna disfunkcija | Galaktoreja Hiperprolaktinemijs Priapizem | Poporodna krvavitev ¹⁵ |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | | | | |
| Utrujenost ¹⁶ | Občutek živčnosti Mrazenje | Šibkost Nenormalen občutek Občutek mrzlice Občutek vročine | Krvavitve sluznice | |

| | | | |
|------------------|-------------------------|--|--|
| <i>Preiskave</i> | | | |
| | Zmanjšanje telesne mase | | Povišane vrednosti transaminaz Povišane vrednosti Gama-glutamil-transferaze |

¹ Vključuje anoreksijo.

² Vključuje zgodnje jutranje zbujanje, začetno nespečnost, zmerno nespečnost.

³ Vključuje izgubo libida.

⁴ Vključuje nočne more.

⁵ Vključuje anorgazmijo.

⁶ Vključuje uspešen samomor, depresijo s samomorilnostjo, namerne samopoškodbe, razmišljanje o samopoškodbi, samomorilno vedenje, razmišljanje o samomoru, poskus samomora, morbidne misli, vedenje, povezano s samopoškodovanjem. Ti simptomi so morda posledica osnovne bolezni.

⁷ Vključuje hipersomnijo, sedacijo.

⁸ Vključuje vročinske oblike.

⁹ Vključuje atelektazo, intersticijsko bolezen pljuč, pnevmonitis.

¹⁰ Najpogosteje vključuje krvavitev iz dlesni, hematemezo, hematohezijo, rektalno krvavitev, hemoragično diarejo, meleno in krvavitev razjed želodca.

¹¹ Vključuje eritem, eksfoliativni izpuščaj, vročinski izpuščaj, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, folikularni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritusni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, umbilikantni eritemski izpuščaj.

¹² Vključuje polakisurijo.

¹³ Vključuje krvavitev iz materničnega vratu, disfunkcijo maternice, krvavitev iz maternice, genitalno krvavitev, menometroragijo, menoragijo, metroragijo, polimenorejo, postmenopavzalno krvavitev, maternično krvavitev, vaginalno krvavitev.

¹⁴ Vključuje izgubo ejakulacije, disfunkcijo ejakulacije, prezgodnjo ejakulacijo, zakasnjeno ejakulacijo, retrogradno ejakulacijo.

¹⁵ O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

¹⁶ Vključuje astenijo.

c.) Opis izbranih neželenih učinkov

Samomor/samomorilske misli ali klinično poslabšanje: Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s fluoksetinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4)

Kostni zlomi: Epidemiološke študije, narejene v glavnem pri bolnikih starih 50 let in več, kažejo na povečano tveganje za zlom kosti pri bolnikih, ki prejemajo SSRI in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki vodi do tega tveganja ni znan.

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom

Prekinitiv zdravljenja s fluoksetinom navadno povzroči odtegnitvene simptome. Omotica, senzorične motnje (vključno s parestzijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), astenija, agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol so reakcije, o katerih bolniki najpogosteje poročajo. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni ter samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi in/ali trajajo dlje (glejte poglavje 4.4). Zato svetujemo, da ko zdravljenje s fluoksetinom ni več potrebno, ga postopno prekinemo z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

d.) Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.4 in 5.1)

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri tej populaciji ali pa so v tej populaciji imeli drugačno pogostnost, so opisani v nadaljevanju. Pogostnosti za te dogodke temeljijo na izpostavljenostih v pediatričnih kliničnih preskušanjih (N = 610).

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o s samomorom povezanih vedenjih (poskus samomora in samomorilne misli), sovražnosti (dogodki, o katerih so poročali, so bili: jeza, razdražljivost, agresija, agitacija, sindrom aktivacije), maničnih reakcijah, vključno z manijo in hipomanijo (pri teh bolnikih o preteklih epizodah niso poročali) in epistaksi. Ti neželeni učinki so bili pogosteje opaženi pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepressivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

V klinični uporabi so poročali tudi o osamljenih primerih zastoja v rasti (glejte poglavje 5.1).

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Primeri prevelikega odmerjanja samega fluoksetina običajno potekajo v blagi obliki. Med simptome prevelikega odmerjanja sodijo navzea, bruhanje, epileptični napadi, motnje delovanja srčnožilnega sistema v razponu od asimptomatičnih aritmij (vključno z nodalnim ritmom in ventrikularnimi aritmijami) ali spremembami EKG, ki nakazujejo na podaljšan interval QT, do srčnega zastoja (vključno z zelo redkimi primeri Torsades de Pointes), motnje delovanja pljuč in znaki spremenjenega stanja osrednjega živčevja od ekscitacije do kome. Smrtni primeri, ki so jih pripisali prevelikemu odmerjanju samega fluoksetina, so bili izjemno redki.

Obvladovanje

Priporočljivo je spremljanje srčnih in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatičnimi in podpornimi ukrepi. Specifični antidot ni znan.

Malo je verjetno, da bi bolniku koristile forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjalne transfuzije. Aktivno oglje, ki se lahko uporablja s sorbitolom, je lahko vsaj toliko ali bolj učinkovito od bruhanja ali izpiranja želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je potrebno upoštevati možnost, da je bolnik morda zaužil več zdravil. Pri bolnikih, ki so zaužili prevelike količine

tricikličnega antidepresiva, je lahko potreben daljši čas strogega zdravniškega nadzora, če hkrati jemljejo tudi fluoksetin oz. so ga jemali pred kratkim.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni zaviralci prevzema serotonina, oznaka ATC: N06AB03.

Fluoksetin je SSRI kar verjetno razloži mehanizem delovanja. Fluoksetin praktično nima nobene afinitete za druge receptorje, kot so adrenergični α_1 , α_2 in β , serotoninski, dopaminski, histaminski H_1 , muskarinski in GABA receptorji.

Velike depresivne epizode: Pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami so bila opravljena klinična preskušanja v primerjavi s placebom in aktivnimi kontrolami. Za fluoksetin se je pokazalo, da je značilno učinkovitejši kot placebo, izmerjeno s Hamiltonovo ocenjevalno lestvico za depresijo (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D). V teh študijah je fluoksetin 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 večjih odmerkov pred priporočenimi. Klinične izkušnje pa kažejo, da je višja titracija za nekatere bolnike lahko koristna.

Obsesivno kompulzivna motnja: Kratkotrajna preskušanja (krajša od 24 tednov) so pokazala, da je fluoksetin pomembno bolj učinkovit od placeba. Pri odmerku 20 mg na dan je bil dosežen terapevtski učinek, pri večjih odmerkih (40 ali 60 mg na dan) pa je bila pogostnost odziva večja. Dolgotrajne študije (podaljšana faza treh kratkotrajnih študij in študija preprečevanja relapsov) niso pokazale učinkovitosti.

Bulimija nervoza: Kratkotrajna preskušanja (krajša od 16 tednov) pri ambulantno zdravljenih bolnikih, ki so izpolnjevali kriterije DSM-III-R za bulimijo nervozo, so pokazala, da je fluoksetin v odmerku 60 mg na dan pomembno bolj učinkovit od placeba za zmanjšanje prenajedanja in bruhanja, sklepi glede dolgoročne učinkovitosti pa niso bili mogoči.

Opravljeni sta bili dve s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah, ki so izpolnjevale diagnostične kriterije po DSM-IV za predmenstrualno disforično motnjo (PMDD). Bolnice so v študijo vključili le, če so imele dovolj izražene simptome, ki so motili njihovo družabno in poklicno življenje in odnose z drugimi; tiste, ki so jemale peroralne kontraceptive, pa so bile izključene. V prvi študiji neprekinjenega odmerjanja po 20 mg na dan v času 6 ciklov so opazili izboljšanje pri parametru primarne učinkovitosti (razdražljivost, anksioznost in disforija). V drugi študiji z intermitentnim odmerjanjem zdravila v lutealni fazi (20 mg na dan 14 dni) v času 3 ciklov so opazili izboljšanje pri parametru primarne učinkovitosti (rezultat na podlagi vsakodnevnega beleženja jakosti težav - Daily Record of Severity of Problems). Na podlagi teh študij ni mogoče sprejeti dokončnih sklepov glede učinkovitosti in dolžine zdravljenja.

Velike depresivne epizode (otroci in mladostniki): Opravljena so bila klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več, v primerjavi s placebom. Dve kratkotrajni vodilni študiji 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) sta 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

JAZMP-IB/014-12.11.2021

odvisna od vključevanja izbrane populacije bolnikov (populacije bolnikov, ki v obdobju 3-5 tednov niso spontano okrevale in katerih depresija je vztrajala ne glede na precejšnjo oskrbo). Obstajajo le maloštevilni 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 peroralni uporabi dobro absorbira iz prebavil. Hrana ne vpliva na njegovo biološko uporabnost.

Porazdelitev

Fluoksetin se obsežno veže na plazemske beljakovine (približno 95 %) in se obsežno porazdeli (porazdelitveni volumen od 20 do 40 l/kg). Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po večtedenskem jemanju zdravila. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po daljšem jemanju zdravila so podobne koncentracijam, doseženim po 4 do 5 tednih.

Presnova

Fluoksetin ima nelinearen farmakokinetični profil z učinkom prvega prehoda skozi jetra. Največja plazemska koncentracija je običajno dosežena od 6 do 8 ur po jemanju. Fluoksetin se obsežno presnovi s pomočjo polimorfne encima CYP2D6. Fluoksetin se presnovi predvsem v jetrih, z demetilacijo do aktivnega presnovka norfluoksetina (demetilfluoksetina).

Izločanje

Razpolovna doba izločanja fluoksetina je od 4 do 6 dni in za norfluoksetin od 4 do 16 dni. Dolgi razpolovni dobi sta odgovorni za to, da zdravilo ostane v telesu še 5 do 6 tednov po ukinitvi zdravljenja. Izločanje poteka predvsem (približno 60 %) preko ledvic. Fluoksetin se izloča v materino mleko.

Rizične skupine bolnikov

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 opažene koncentracije pri mladostnikih ter srednja koncentracija norfluoksetina 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; koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 3 do 4 tednih dnevnega odmerjanja.

Jetrna insuficienca: V primeru jetrne insuficience (alkoholna ciroza) je razpolovni čas fluoksetina podaljšan na 7 dni oziroma 12 dni pri norfluoksetinu. Treba je razmisliti o manjšem odmerku ali manj pogostem odmerjanju.

Ledvična insuficienca: Po dajanju enkratnega odmerka fluoksetina bolnikom z blago, zmerno ali popolno (anurija) ledvično insuficienco, kinetične spremenljivke v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso bile drugačne. Vendar pa lahko po večkratnem dajanju opazamo povišanje platoja plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Študije na odraslih živalih

V študiji razmnoževanja dveh generacij podgan, fluoksetin ni imel škodljivih učinkov na parjenje ali plodnost pri podganah, ni bil teratogen, in ni vplival na rast, razvoj ali razmnoževalne parametre potomcev. Koncentracije v hrani so bile približno enake odmerkom 1,5, 3,9 in 9,7 mg fluoksetina/kg telesne mase. Pri mišjih samcih, ki so 3 mesece dnevno prejeli fluoksetin s hrano v odmerku, ki je približno enak 31 mg/kg, je prišlo do zmanjšanja mase testisov in hipospermatogeneze. Vendar pa ta odmerek presega največji tolerirani odmerek (MTD), saj so opazili pomembne znake toksičnosti.

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 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 to potrdili 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.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

celuloza, mikrokristalna,
škrob, predgelirani,
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni,
magnezijev stearat.

Obloga tablete:

polivinilalkohol,
titanov dioksid (E 171),
makrogol,
smukec,
rumeni železov oksid (E 172),
indigotin (E 132),
črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 20, 30, 60 in 100 tablet v pretisnem omotu (PVC/Al).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINSKA
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

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

H/11/00638/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. oktober 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 15. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 11. 2021