

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flux, 20 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 22,4 mg fluoksetiinvesinikkloriidi (vastab 20 mg fluoksetiinile).
INN. Fluoxetinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel
Helerohelised kõvakapslid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon

Obsessiiv-kompulsiivne häire

Bulimia nervosa: fluoksetiin on näidustatud täiendava ravina psühhoteeraapiale, et vähendada söömishoogusid ja ülemäärast tungi langetada kehakaalu.

Lapsed (8-aastased ja vanemad) ja noorukid

Mõõdukas kuni raske depressioon, mis ei ole allunud 4...6 psühhoteeraapia seansile. Antidepressante tohib kasutada mõõduka kuni raske depressiooniga lastel või noorukitel ainult samaaegselt psühhoteeraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

Depressioon

Täiskasvanud ja eakad: soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. Annust tuleb täpsustada ja vajadusel kohandada 3...4 nädala jooksul pärast ravi algust ning hiljem, kui see on kliiniliselt vajalik. Kuigi suuremate annuste kasutamisel on võimalikud sagedasemad kõrvaltoimed, võib mõnedel patsientidel, kes ei reageeri ravile annusega 20 mg, seda suurendada kuni maksimaalse annuseni 60 mg (vt lõik 5.1). Annuseid korrigeeritakse ettevaatlikult, lähtuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest, et säilitada patsiendile väikseim efektiivne annus.

Depressiooniga patsientide ravi peaks kestma vähemalt 6 kuud, et kindlustada sümptomite kadumine.

Obsessiiv-kompulsiivne häire

Täiskasvanud ja eakad: soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. Kuigi suuremate annuste kasutamisel on võimalikud sagedasemad kõrvaltoimed, võib mõnedel patsientidel, kes ei reageeri 2 nädala möödumisel ravile annusega 20 mg, seda järk-järgult suurendada kuni maksimaalse annuseni 60 mg. Kui 10 nädala jooksul paranemist ei täheldata, tuleb fluoksetiinravi vajadus ümber hinnata. Hea ravivastuse saavutamisel võib ravi jätkata individuaalselt kohandatud annustega. Süstemaatilisi uuringuid fluoksetiinravi pikkuse kohta ei ole tehtud ning seetõttu on ravile reageerivatel patsientidel

ravi jätkamise vajadus üle 10 nädala põhjendatud, sest OKH krooniline haigus. Annuseid tuleb kohandada ettevaatlikult, lähtuvalt patsiendi individuaalsest vajadusest, et säilitada patsiendile väikseim efektiivne annus. Ravivajadus tuleb perioodiliselt üle hinnata. Mõned klinitsistid soovivad farmakoterapiale hästi reageerivatele patsientidele paralleelselt ka käitumuslikku psühhoteraapiat. Pikaajalise ravi (üle 24 nädala) efektiivsust ei ole OKH puhul näidatud.

Bulimia nervosa

Täiskasvanud ja eakad: soovitatav annus on 60 mg ööpäevas. Pikaajalise ravi (üle 3 kuu) efektiivsust *bulimia nervosa* korral näidatud ei ole.

Täiskasvanud – kõik näidustused

Soovitatud annust võib nii suurendada kui vähendada. Annuseid üle 80 mg ööpäevas ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

Fluoksetiini võib manustada ühekordse või jagatud annusena kas söögi ajal või söögikordade vahel.

Pärast ravi katkestamist püsib toimeaine organismis veel mitu nädalat. Seda peab ravi alustamisel ja lõpetamisel arvestama.

Kapslid ja vedelad ravimvormid on võrdse biosaadavusega.

Lapsed (8-aastased ja vanemad) ja noorukid (mõõdukas kuni raske depressioon)

Ravi tuleb alustada ja läbi viia kogenud spetsialisti jälgimisel. Algannus on 10 mg ööpäevas. Annuseid tuleb kohandada ettevaatlikult, lähtuvalt patsiendi individuaalsest vajadusest, et hoida patsienti madalaimal toimival annusel.

1...2 nädala pärast võib annust suurendada 20 mg ööpäevas. Kliiniliste uuringute kogemused 20 mg ööpäevas ületavate annustega on vähesed. Üle 9 nädala kestva ravi kohta on andmed piiratud.

Väikese kehakaaluga lapsed

Kuna madala kehakaaluga lastel tekib suurem plasmakontsentratsioon, saavutatakse ravitoime väiksemaid annuseid kasutades (vt lõik 5.2).

Ravile reageerivate laste puhul tuleb üle 6 kuu kestva ravi vajadus üle vaadata. Kui 9 nädalaga ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi üle vaadata.

Eakad: eakatel tuleb annuse suurendamisel ettevaatlik olla ning ööpäevane annus ei tohi üldiselt ületada 40 mg. Maksimaalne soovitatav annus on 60 mg ööpäevas.

Maksafunktsiooni häirega patsientide puhul on soovitatav kasutada väiksemat annust või pikema intervalliga manustamist (nt 20 mg üle päeva)(vt lõik 5.2). Sama kehtib juhul, kus samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis võivad anda koostoimeid fluoksetiiniga (vt lõik 4.5).

Flux'i ärajätmisel tekkinud võõrutusnähtud: Ravi ei ole soovitatav järsku katkestada. Ravi lõpetamisel Flux'iga tuleb annuseid vähemalt ühe kuni kahe nädala jooksul järk-järgult vähendada et võõrutusnähtude risk oleks võimalikult väike (vt lõik 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamisel või ravi katkestamisel tekivad talumatud sümptomid, võiks kaaluda eelnevalt kasutatud annusele tagasiminekut. Edasi võib arst annust uuesti vähendada, kuid veelgi aeglasemalt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Monoamiinooksüdaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes on samaaegselt kasutanud selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI) ja MAO inhibiitoreid, või kes on lühikese aja jooksul pärast SSRI võtmist alustanud MAO inhibiitori võtmist, on ilmnenud tõsiseid ja mõnel juhul ka fataalseid reaktsioone. Ravi fluoksetiiniga tohib alustada alles 2 nädalat pärast pöördumatu toimega MAO inhibiitori ärajätmist ja järgmisel päeval pärast pöörduva toimega MAO inhibiitor-A ravi lõppu.

Mõned nendest juhtudest on sarnanenud serotoniinisündroomile (mis võib sarnaneda ja olla diagnoositud kui maliigne neuroleptiline sündroom). Selliste reaktsioonidega patsientidel võib määrata tsüproheptadiini või dantroleeni. Fluoksetiini ja MAO inhibiitorite koostoime sümptomid võivad olla järgmised: hüpertermia, rigiidsus, müokloonus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus koos elutähtsate funktsioonide võimalike kiirete kõikumistega, psüühilise seisundi muutused alates segasusest, ärritatavusest ja äärmisest agiteeritusest kuni deliiriumi ja koomani välja.

Seetõttu on fluoksetiini ja mitteselektiivsete MAO inhibiitorite kombineerimine vastunäidustatud. Pärast fluoksetiinravi lõpetamist ei tohi ravi MAO inhibiitoritega alustada enne 5 nädala möödumist. Kui fluoksetiini on kasutatud pikema aja vältel ja/või suurtes annustes, tuleks arvestada isegi pikema intervalliga.

Fluoksetiini kombinatsioon pöörduva toimega MAO inhibiitoritega (nt moklobemiid, linesoliid, metüülioniinkloriid (metüleensinine; preoperatiivne visualiseeriv aine, mis on pöörduv mitteselektiivne MAO inhibiitor)) ei ole soovitatav. Ravi fluoksetiiniga tohib alustada järgmisel päeval pöörduva toimega MAO inhibiitorite ärajätmist.

Erandjuhtudel tohib linesoliidi (antibiootikum, mis on pöörduv mitteselektiivne MAO inhibiitor) anda kombinatsioonis fluoksetiiniga, kui on olemas võimalused serotoniinisündroomi sümptomite ja vererõhu tähelepanelikuks jälgimiseks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Kliinilistes katsetes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Fluoksetiini tohib 8...18-aastastel lastel ja noorukitel kasutada ainult mõõduka kuni raske depressiooni raviks ja mitte muudel näidustustel. Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusosalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele, emotsionaalsele ning käitumuslikule arengule (vt lõik 5.3).

19-nädalases kliinilises uuringus täheldati fluoksetiiniga ravitud lastel ja noorukitel pikkuse- ja kaaluübe vähenemist (vt lõik 4.8). Ei ole teada, kas see puudutab ka normaalset täiskasvanu pikkuse saavutamist. Välistada ei saa ka puberteedi hilinemist (vt lõigud 5.3 ja 4.8). Ravi ajal ja pärast ravi fluoksetiiniga tuleb jälgida kasvu ja puberteedi ealist arengut (pikkus, kehakaal, Tanner'i skaala). Kui üks neist aeglustub, tuleb pediatriga konsulteerida.

Lastega läbi viidud uuringutes teatati sageli mania ja hüpomania tekkest (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb lapsi regulaarselt mania/hüpomania sümptomite suhtes jälgida. Kui patsient läheb üle maniakaalsesse faasi, tuleb fluoksetiini kasutamine lõpetada.

On väga oluline, et ravimit välja kirjutav arst kaaluks hoolikalt raviga seonduvat kasu ja riski suhet lapse/nooruki ja/või tema vanematega.

Lööve ja allergilised reaktsioonid

Registreeritud on löövet, anafülaktoidseid reaktsioone ja progresseeruvaid süsteemseid (nahka, neerusid, maksa või kopse haaravaid) reaktsioone. Lööbe või teiste allergilist tüüpi reaktsioonide ilmnemisel, mida ei ole võimalik ühegi muu etioloogiaga seostada, tuleb fluoksetiinravi katkestada.

Krambid

Krambid on antidepressantide kasutamise kaasnõud risk. Seetõttu tuleb sarnaselt teiste antidepressantidega fluoksetiini määrata krambi anamneesiga patsientidele ettevaatusega. Krampide tekkel või krambihoogude saenemisel tuleb fluoksetiinravi katkestada. Ebastabiilse krambistaatuse/epilepsiaga patsientidel tuleb fluoksetiini kasutamisest hoiduda, kontrollitud epilepsia korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Mania

Mania/hüpomania anamneesiga patsientide ravimisel antidepressantidega tuleb olla ettevaatlik. Sarnaselt teistele antidepressantidele tuleb ka ravi fluoksetiiniga katkestada, kui patsient läheb üle maniakaalsesse faasi.

Maksa- /neerufunktsioon

Fluoksetiin metaboliseerub peamiselt maksas ja eritub neerude kaudu. Märkimisväärse maksafunktsioon häirega patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat annust või vahelduvat ööpäevast annustamist. Fluoksetiini manustamisel annuses 20 mg ööpäevas 2 kuu jooksul raske, dialüüsi vajava neerupuudulikkusega (GFR <10 ml/min) patsientidele, ei täheldatud normaalse neerufunktsiooniga kontrollgrupiga võrreldes fluoksetiini ega norfluoksetiini plasmakontsentratsioonides muutusi.

Tamoksifeen

Tugevatoimelise CYP2D6 inhibiitorina võib fluoksetiin põhjustada tamoksifeeni ühe tähtsaima aktiivse metaboliidi - endoksifeeni kontsentratsiooni vähenemist. Seepärast tuleb ravi ajal tamoksifeeniga võimalusel fluoksetiini manustamist vältida (vt lõik 4.5).

Südamehaigused

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud QT-intervalli pikeneduse ja ventrikulaarse arütmia, sh torsade de pointes'i tüüpi rütmihäire juhtudest (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 4.9).

Fluoksetiini tuleb kasutada ettevaatusega kaasasündinud pika QT sündroomiga patsientidel ja neil, kelle pereanamneesis on pikeneduse QT või mõni muu arütmia teket soodustav kliiniline seisund (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia, bradükardia, äge müokardiinfarkt või dekompenseeritud südamepuudulikkus) või kui fluoksetiini kontsentratsioon seerumis on tõusnud (nt maksakahjustuse puhul). Stabiilse südamehaigusega patsientide puhul tuleb enne ravi alustamist kaaluda EKG tegemist. Kui ravi ajal fluoksetiiniga tekivad südamerütmihäire tunnused, tuleb ravi katkestada ja teha EKG.

Kaalulangus

Fluoksetiini kasutataval patsientidel võib esineda kaalulangus, kuid enamasti on see proportsionaalne algse kehakaaluga.

Diabeet

Diabeedihaigetel võib ravi SSRI-ga muuta veresuhkru kontrolli. Ravi ajal fluoksetiiniga võib tekkida hüperglükeemia ja pärast ravi hüperglükeemia. Insuliini ja/või suukaudsete diabeediravimite annuseid tuleb vajadusel korrigeerida.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtetega, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni märkimisväärse remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmneda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedada.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks fluoksetiini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt.

Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel kohe arsti poole.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Fluoksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või ahastust tekitav rahutus ja vajadus ennast pidevalt liigutada, millega võib kaasneda võimetus rahulikult istuda või seista. See tekib kõige suurema tõenäosusega ravi esimestel nädalatel. Selliste sümptomite ilmnedes võib annuse suurendamine olla kahjulik.

SSRI-ravi lõpetamisel ilmnevad sümptomid

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes tekkisid ravi lõpetamise järgselt kõrvalnähud ligikaudu 60% patsientidest nii fluoksetiinravi grupis kui ka platseebogrupis. Oma olemuselt olid need kõrvaltoimed 17% fluoksetiinigrupi ja 12% platseebogrupi patsientidest rasked.

Ärajätunähtude tekke risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestusest, ravimi annusest ja annuse vähendamise kiirusest. Kõige sagedamini on kirjeldatud pearinglust, tundlikkushäireid (sh paresteesia), unehäireid (sh unetus ja hirmuunenäod), jõuetust, agiteeritust või ärevust, iiveldust ja/või oksendamist, treemorit ja peavalu. Need sümptomid on üldjuhul kerged kuni mõõdukad, kuid mõnel patsiendil võib nende intensiivsus olla äge. Need tekivad tavaliselt esimestel päevadel pärast ravi lõpetamist. Sümptomid kaovad tavaliselt ise, ilma ravi vajamata, 2 nädala jooksul, kuid mõnedel patsientidel võivad kesta ka kauem (2...3 kuud ja enam). Seetõttu on soovitatav ravi Flux'iga lõpetada järk-järgult, vastavalt patsiendi vajadustest lähtuvalt vähemalt 1...2 nädala jooksul (vt lõik 4.2 „Flux'i ärajätmisel tekkinud võõrutusnähud“).

Verejooksud

SSRI-dega on seostatud nahasiseseid verejookse nagu ekhümoosid ja purpur. Fluoksetiinravi ajal on ekhümoose registreeritud harva. Teisi verejookse (nt günekoloogilisi, seedetrakti või muud tüüpi naha või limaskestade verejookse) on harva kirjeldatud. SSRI-sid kasutavate patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik eriti juhul, kui samaaegselt tarvitatakse suukaudseid hüübimisvastaseid ravimeid ja ravimeid, mis teadaolevalt mõjutavad trombotsüütide talitlust (nt atüüpilised neuroleptikumid nagu klosapiin, fenotiasiinid, enamus tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhape, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid), või teisi ravimeid, mis suurendavad veritsusriski. Samuti tuleb ettevaatlik olla patsientide puhul, kellel on anamneesis verejookse.

Müdüriaas

Fluoksetiiniga seoses on teatatud müdüriaasist; seega tuleb fluoksetiini määramisel kõrgeenenud silmasisese rõhuga ja ägeda kitsanurga glaukoomi riskiga patsientidele olla ettevaatlik.

Elekterkrampravi (EKR).

Fluoksetiinravil olevatel patsientidel on EKR foonil täheldatud kestvaid krambihooe, seetõttu on vajalik ettevaatus.

Naistepuna

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide kombineerimise tagajärjel võib serotoninergiline toime tugevneda, nt võib tekkida serotoniinisündroom.

Harvadel juhtudel on teatatud serotoniinisündroomi või maliigse neuroleptilise sündroomi laadest seisundist fluoksetiinravi ajal, eriti kui seda on manustatud koos teiste serotoninergiliste ravimitega (sh L-trüptofaaniga) ja/või neuroleptikumidega. Kuna nimetatud sündroomid võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud, tuleb nendele viitavate nähtude (mida iseloomustavad paljud sümptomid, nt hüpertermia, rigiidsus, müokloonus ja autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus võimalike kiirete muutustega elulistes näitajates, psüühika muutused k.a segasus, ärrituvus, ülirütuvus, mis võivad progresseeruda deliiriumi ja koomani) ilmnemise korral fluoksetiinravi katkestada ja alustada toetava sümptomaatilise raviga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on tehtud ainult täiskasvanutel.

Poolväärtusaeg: farmakodünaamilisi või farmakokineetilisi ravimitevahelisi koostoimeid arvestades tuleb meeles pidada, et nii fluoksetiinil kui norfluoksetiinil on pikk poolväärtusaeg (vt lõik 5.2) (nt kui minnakse üle fluoksetiinilt mõnele teisele antidepressandile).

Monoamiinooksüdaasi inhibiitorid (vt lõik 4.3).

Mittesoovitavad kombinatsioonid: MAO inhibiitor-A (vt lõik 4.3).

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid: MAO inhibiitor-B (selegiliin): risk serotoniinisündroomi tekkeks. Vajalik on kliiniline jälgimine.

Fenütoiin: fluoksetiiniga kombineerimisel on täheldatud muutusi fenütoiini seerumikontsentratsioonides. Mõningatel juhtudel on ilmnenud mürgistusnähud. Valmis tuleb olla fenütoiini annuse ettevaatlikuks tiitrimiseks ja kliinilise seisundi jälgimiseks.

Serotoninergilised ained: teiste serotoninergiliste ravimite (nt tramadol, triptaanid) samaaegne kasutamine fluoksetiiniga võib tõsta serotoniinisündroomi tekke riski. Triptaanide kasutamine võib olla eluohtlik ka võimaliku koronaarse vasokonstriksiooni ja hüpertensiooni tekke tõttu.

Liitium ja trüptofaan. SSRI-de manustamisel koos liitiumi või trüptofaaniga on teatatud serotoniinisündroomi tekkest ja seetõttu tuleb fluoksetiini manustamist koos nende ravimitega hoolikalt kaaluda. Kui fluoksetiini tuleb koos liitiumiga kasutada, on vajalik patsienti kliiniliselt sagedamini ja hoolikamalt jälgida.

CYP2D6 isoensüüm: et fluoksetiini metabolism (nagu tritsüklilistel antidepressantidel ja teistel serotoniini tagasihaarde inhibiitoritel) toimub maksa tsütokroomüsteemi CYP2D6 isoensüümi vahendusel, võib samaaegne ravi teiste selle ensüümsüsteemi poolt metaboliseeritavate ravimitega viia ebasoovitavate koostoimete tekkeni. Samaaegset ravi valdavalt selle isoensüümi poolt metaboliseeritavate ja kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega (nt flekainiid, enkainiid, karbamasepiin ja tritsüklilised antidepressandid) tuleb alustada madalaimate terapeutiliste annustega või kohandada nendeni. See kehtib ka juhul, kui fluoksetiini on kasutatud eelneva 5 nädala jooksul. Kirjanduses on kirjeldatud CYP2D6 inhibiitorite ja tamoksifeeni vastastikust mõju, mille tagajärjel on tamoksifeeni ühe aktiivseima vormi, endoksifeeni, plasmasisaldus vähenenud 65...75%. Mõnede uuringute andmetel on SSRI antidepressantide ja tamoksifeeni koosmanustamisel tamoksifeeni efektiivsus vähenenud. Kuna tamoksifeeni efektiivsuse vähenemist ei saa välistada, tuleb võimalusel vältida selle manustamist koos tugevatoimeliste CYP2D6 inhibiitoritega (k.a fluoksetiin) (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid: mõningatel juhtudel on fluoksetiini ja suukaudsete antikoagulantide samaaegsel kasutamisel täheldatud antikoaguleeriva toime tugevnemist (laboratoorsete näitajate muutuste ja/või kliiniliste nähtudena), mille tunnused ei ole üheselt määratletud, kuid sisaldavad

suurenenud veritsust. Fluoksetiinravi alustamise ja lõpetamise korral tuleb varfariinravigil patsientide hüübimisnäitajaid hoolikalt jälgida. (vt lõik 4.4 „Verejooksud“).

Elekterkrampravi (EKR): fluoksetiinravigil olevatel patsientidel on EKR ravi foonil täheldatud kestvaid krambihooge, seetõttu on vajalik ettevaatus.

QT-intervalli pikenedamine Farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi uuringuid fluoksetiini ja teiste QT-intervalli pikendavate ravimite koostoimete kohta ei ole tehtud. Ei saa välistada nende ravimite ja fluoksetiini aditiivse efekti tekkimist. Seepärast tuleb olla ettevaatlik fluoksetiini kasutamisel koos QT-intervalli pikendavate ravimitega nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (nt fenotiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidool), tritsüklilised antidepressandid, teatud antimikroobsed preparaadid (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, intravenoosne erütromütsiin, pentamidiin), malaariavastased ravimid, eriti halofantriin ja teatud antihistamiinsed ravimid (astemisool, misolastiin).

Alkohol: ametlikes uuringutes ei suurendanud fluoksetiin alkoholisaldust veres ega mõjutanud alkoholi toimeid. SSRI-de ja alkoholi kombineerimine ei ole siiski soovitatav.

Naistepuna ürt: sarnaselt teistele SSRI-dele võivad ilmned farmakodünaamilised koostoimed fluoksetiini ja ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) vahel, mille tagajärjel võib suurened kõrvaltoimete esinemissagedus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Loomuuringute andmed näitavad, et fluoksetiin võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Inimeste haigusjuhtude kirjeldustes on mõningate SSRIde puhul näidatud pöörduvat mõju sperma kvaliteedile.

Inimese viljakust mõjutavat toimet pole siiani täheldatud.

Rasedus

Mõned epidemioloogilised uuringud viitavad suurenenud riskile kardiovaskulaarsete väärengute tekkeks seoses fluoksetiini kasutamisega raseduse esimese trimestri jooksul. Toimemehhanism on teadmata. Andmed näitavad, et pärast emapoolset fluoksetiini manustamist on üldine risk kardiovaskulaarse väärenguga lapse sünnitamiseks 2/100 piires, võrreldes selliste väärengute oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 1/100.

Epidemioloogilised andmed näitavad, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib suurendada riski persisteriva pulmonaarse hüpertensiooni (PPHN) tekkeks vastsündinul. Täheldatud risk oli ligikaudu 5 juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1 kuni 2 PPHN juhtu 1000 raseduse kohta.

Fluoksetiini tohib raseduse ajal kasutada, kuid sellegipoolest on vajalik ettevaatus, eriti raseduse hilisstaadiumis või vahetult enne sünnitust, sest vastsündinul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus, treemor, hüpotoonia, püsiv nutt ja imemis- või uinumisraskused. Need sümptomid võivad viidata kas serotonergilisele sündroomile või ärajätunähtudele. Nende sümptomite avaldumisaeg ja kestvus võivad olla sõltuvad fluoksetiini ja tema peamise metaboliidi, norfluoksetiini, pikkadest poolväärtusaegadest, vastavalt 4...6 päeva ja 4...16 päeva.

Imetamine

Teadaovalt erituvad fluoksetiin ja selle aktiivne metaboliit rinnapiima. Rinnapiimatoidul imikutel on täheldatud kõrvatoimeid. Kui peetakse vajalikuks ravi fluoksetiiniga, tuleks mõelda imetamise lõpetamisele, kui aga imetamist siiski jätkatakse, tuleks kasutada väikseimat fluoksetiini annust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuigi fluoksetiin teadaolevalt ei avalda tervetel vabatahtlikel psühhomotoorsele võimekusele mõju, võib iga psühhotroopne ravim sellegipoolest mõjutada otsustusvõimet või oskusi. Patsientidele tuleb soovitada, et nad hoiduksid auto juhtimisest ja ohtlike masinate kasutamisest, kuni nad on kindlad, et nende tegutsemisvõime ei ole häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini on teatatud peavalu, iivelduse, unetuse, väsimuse ja kõhulahtisus tekkest. Soovimatute toimete tugevus ja sagedus võivad ravi jooksul väheneda ja ei ole üldiselt ravi lõpetamise põhjuseks.

Allpool toodud loetelus on kliinilistes uuringutes (n = 9297) täheldatud ja spontaansete kõrvaltoimete teatiste abil registreeritud kõrvaltoimed.

Mõned nimetatud kõrvaltoimetest on teiste SSRIde puhul sageli esinevad.

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed järjestatud raskuse vähenemise alusel.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktiline reaktsioon, seerumtõbi

Endokriinsüsteemi häired

Sagedus teadmata: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: vähenenud isu¹ Harv: hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unetus²

Sage: ärevus, närvilisus, rahutus, pingetunne, vähenenud libiido⁴, unehäired, ebanormaalsed unenäod³

Aeg-ajalt: depersonalisatsioon, kõrgendatud meeleolu, eufooria, häirunud mõtlemine, häirunud orgasm⁵, bruksism (hammade kiristus)

Harv: hüpomania, mania, hallutsinatsioonid, agiteeritus, paanikahood

Sagedus teadmata: suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine¹⁴, segasus, düsfeemia (kogelemine)

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: tähelepanuhäired, peeringlus, düsgeusia, letargia, somnolentsus⁶, treemor

Aeg-ajalt: psühhomotoorne hüperaktiivsus, düskineesia, ataksia, tasakaaluhäired, müokloonus

Harv: krampid, akatiisia, bukoglossaalne sündroom (tahtmatud liigutused)

Sagedus teadmata: serotoniinisündroom, mälu halvenemine

Silma kahjustused

Sage: hägune nägemine

Aeg-ajalt: müdriaas

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sagedus teadmata: tinnitus

Südame häired

Sage: palpitatsioonid

Harv: ventrikulaarne arütmia, sh torsade de pointes, pikenenud QT-intervall EKG-l

Vaskulaarsed häired

Sage: nahapunetus⁷

Aeg-ajalt: hüpotensioon

Harv: vaskuliit, vasodilatatsioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: haigutamine

Aeg-ajalt: düspnoe

Harv: farüngiit

Sagedus teadmata: probleemid kopsudega (erineva histopatoloogiaga põletikulised protsessid ja/või fibroos), epistaksis (ninaverejooks)

Seedetrakti häired

Väga sage: diarröa, iiveldus

Sage: oksendamine, düspepsia, suukuivus

Aeg-ajalt: düsfaagia

Harv: ösofageaalne valu

Sagedus teadmata: seedetrakti verejooks¹⁵

Maksa- ja sapiteede häired

Väga harv: idiosünkraatiline hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve⁸, urtikaaria, pruritus, hüperhidroos

Aeg-ajalt: alopeetsia, suurenenud kalduvus verevalumite tekkele, külm higi

Harv: angioödeem, ekhümoos, valgustundlikkusreaktsioon, purpura

Sagedus teadmata: multiformne erüteem¹³

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: artralgia

Aeg-ajalt: lihastõmbused

Sagedus teadmata: müalgia

Neerude ja kuseteede häired

Sage: sage urineerimine⁹

Aeg-ajalt: düsuuria

Harv: uriini retentsioon

Sagedus teadmata: urineerimishäire

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: günekoloogiline verejooks¹¹, erektsioonihäired, ejakulatsioonihäired¹⁰

Aeg-ajalt: seksuaalfunktsiooni häired

Harv: galaktorröa, hüperprolaktineemia

Sagedus teadmata: priapism

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus¹²

Sage: närviline tunne, värinad

Aeg-ajalt: üldine halb enesetunne, ebatavaline enesetunne, külmatunne, kuumatunne

Sagedus teadmata: limaskestade veritsus

Uuringud

Sage: kehakaalu vähenemine

Sagedus teadmata: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

1 sh anoreksia

2 sh liigvarane ärkamine, uinumisraskused, öised ärkamised

- 3 sh õudusunenäod
- 4 sh libiido kadumine
- 5 sh anorgasmia
- 6 sh hüpersomnia, sedatsioon
- 7 sh kuumad hood
- 8 sh erüteem, eksfoliatiivne lööve, kuumalööve, lööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulo-papuloosne lööve, morbilliformne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve, vesikulaarne lööve, naba piirkonna erüteem
- 9 sh pollakisuuria
- 10 sh ejakulatsiooni puudumine, ejakulatsiooni düsfunktsioon, enneaegne ejakulatsioon, pikenenud ejakulatsiooniaeg, retrograadne ejakulatsioon
- 11 sh emakakaela hemorraagia, emaka düsfunktsioon, emakaverejooks, verejooks suguelunditest, menometrorraagia, menorraagia, metrorraagia, polümenorröa, menopausijärgne hemorraagia, emakaverejooks, tupeverejooks
- 12 sh asteenia
- 13 võib progresseeruda Stevensi-Johnsoni sündroomiks või toksiliseks epidermaalseks nekrolüüsiks (Lyelli sündroom)
- 14 need sümptomid võivad olla tingitud olemasolevast haigusest
- 15 sh sagedamini igemete veritsus, veriokse, vere leidumine väljaheites, verejooks pärakust, hemorraagiline diarröa, veriroe, verejooks maohaavandist.

On teatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest fluoksetiinravi ajal või varsti pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Luumurrud

Peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel tehtud epidemioloogilised uuringud näitavad SSRI-sid ja tritsüklilisi antidepressante saavate patsientide suurenenud riski luumurdude tekkeks. Riski põhjustav mehhanism on teadmata.

Fluoksetiinravi katkestamisega seoses täheldatud võõrutussümptomid

Fluoksetiini võtmise lõpetamine põhjustab sageli võõrutussümptomeid. Pearinglus, tajuhäired (sh paresteesia), unehäired (sh insomnia ja intensiivsed unenäod), asteenia, agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor ja peavalu on kõige sagedamini registreeritud reaktsioonid. Need nähud on üldiselt kerged ja mööduvad iseenesest, kuid mõnedel patsientidel võivad olla tugevalt väljendunud ja/või pikaajalised (vt lõik 4.4). Seetõttu soovitatakse siis, kui ravi fluoksetiiniga enam ei vajata, annust järk-järgult vähendada (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Lapsed ja noorukid (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

Selles populatsioonis on täheldatud teisi, spetsiifilisi kõrvaltoimeid, mida on kirjeldatud allpool. Lastel tehtud kliinilistes uuringutes täheldati suitsiidiga seotud käitumist (suitsiidikatsed ja -mõtted) ja vaenulikkust antidepressante saavatel lastel ja noorukitel sagedamini võrreldes platseebot saanutega. Teatati ka maanilistest reaktsioonidest, sh mania ja hüpomania esinemisest (2,6% fluoksetiinraviga patsientidest vs 0% platseebot saanud kontrollrühmast), mis oli enamikel juhtudel ravi lõpetamise põhjuseks. Neil patsientidel ei olnud varem hüpomania/mania episoodide olnud.

Kliinilise kasutamise seoses on teateid üksikutest kasvupeetuse juhtudest (vt ka lõik 5.1).

Lastel tehtud kliinilistes uuringutes registreeriti sageli ninaverejooksu ja ravi fluoksetiiniga seostati leelisfosfataasi taseme langusega.

Seoses kliinilise kasutamisega lastel on teatatud üksikutest kõrvaltoime juhtudest, mis võivad viidata sugulise küpsemise hilinemisele või seksuaalsele düsfunktsioonile. (Vt ka lõik 5.3).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ainult fluoksetiinist põhjustatud üleannustamise juhud on tavaliselt oma kulult kerged.

Üleannustamise sümptomid võivad olla iiveldus, oksendamine, krambid, kardiovaskulaarsed häired alates asümptomaatilise arütmias kuni südame seiskumiseni, kopsufunktsiooni häired ja KNS seisundi muutused alates erutusest koomani. Ainult fluoksetiini üleannusest põhjustatud surmajuhtumeid on olnud äärmiselt harva. Soovitatakse jälgida südame ja teisi elulisi funktsioone, koos üldise sümptomaatilise ja toetava raviga. Spetsiifilist antidooti ei ole teada.

Forsseeritud diurees, dialüüs, hemoperfusioon ja verevahetus on tõenäoliselt väheefektiivsed.

Aktiveeritud söe manustamine koos sorbitooliga võib osutada oksendamise esilekutsumisest või maoloputusest efektiivsemaks. Üleannustamise korral tuleb arvestada ka võimalusega, et tegemist on mitme ravimi koosmanustamisega. Pikemaajalist meditsiinilist jälgimist võivad vajada patsiendid, kes on manustanud liigeses koguses tritsüklilist antidepressanti ning on samaaegselt või hiljuti kasutanud fluoksetiini.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid; ATC-kood: N06AB03
Fluoksetiin on selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitor ja sellel põhineb tõenäoliselt ka tema toimemehhanism. Fluoksetiinil ei ole peaaegu mingit afiinsust teiste retseptorite, nagu alfa-1-, alfa-2- ja beeta-adrenergiliste, serotoninergiliste, dopaminergiliste, histaminergiliste (H1), muskariini ega GABA retseptorite suhtes.

Depressioon: depressiooniga patsientidel on läbi viidud kliinilised uuringud, milles on võrreldud platseebot ja toimeainet saanud ravirühmi. Mõõtmise Hamiltoni depressiooni hindamiskaala (HAM-D) abil näitas, et fluoksetiin on platseebost märkimisväärselt tõhusam. Nendes uuringutes kutsus fluoksetiin esile tunduvalt suuremal määral ravivastuseid (määratletud kui HAM-D skoori 50% vähenemine) ja remissioone võrreldes platseeboga.

Ravivastuse sõltuvus annusest: depressiooniga patsientidel läbiviidud fikseeritud annusega uuringud näitasid ühtlast annuse-ravivastuse kõverat, mis välistab oletuse, et soovituslikest suuremad annused on tõhusamad. Siiski on kliiniline kogemus näidanud, et annuse suuremaks tiitrimisest võib mõnede patsientide puhul kasu olla.

Obsessiiv-kompulsiivne häire: lühiajalised uuringud (alla 24 nädala) näitasid, et fluoksetiin on palju efektiivsem kui platseebo. Ravitoime ilmnes annusega 20 mg ööpäevas, kuid suuremate annuste (40 mg või 60 mg ööpäevas) korral oli ravivastus parem. Pikaajalistes uuringutes (kolme lühiajalise uuringu pikendatud faas ja ägenemise ennetamise uuring) ei ole tõhusust tõestatud.

Bulimia nervosa: DSM-III-R-i bulimia nervosa kriteeriumile vastavate ambulatoorsete patsientidega läbiviidud lühiajalistes uuringutes ilmnes, et fluoksetiini annused 60 mg ööpäevas olid söömis- ja oksendamishoogude vähendamise osas tunduvalt tõhusamad kui platseebo. Pikaajalise tõhususe kohta siiski järeldusi teha ei saa.

DSM-IV järgi premenstruaalse meeleoluhäire (PMMH) diagnostilisele kriteeriumile vastavate patsientidega on läbi viidud kaks platseebokontrolliga uuringut. Nendes kaasati patsiendid, kellel esinesid sedavõrd rasked sümptomid, et need häirisid sotsiaalset ja kutsealast tegevust ning inimestevahelisi suhteid. Suukaudseid kontratseptiive kasutavaid patsiente uuringusse ei võetud. Esimeses uuringus, milles manustati kuue menstruaaltsükli vältel pidevalt 20 mg fluoksetiini ööpäevas, täheldati paranemist tõhususe esmaste näitajate (ärrituvus, ärevus ja düsfooria) osas. Teises

uuringus, milles manustati annuseid vahelduvalt ainult luteaalfaaside vältel (20 mg ööpäevas 14 päeva jooksul) kolme menstruaaltsükli vältel, täheldati paranemist tõhususe esmaste näitajate (Daily Record of Severity of Problemsi skoor) osas. Lõplikke järeldusi ravi kestuse ja tõhususe kohta nende uuringute alusel siiski teha ei saa.

Depressioon (lapsed ja noorukid): 8-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel on läbi viidud platseebokontrolliga uuringuid. Kahes lühiajalises keskses uuringus on näidatud, et annuses 20 mg on fluoksetiin platseebost tunduvalt tõhusam, mida mõõdeti CDRS-R-i (Childhood Depression Rating Scale-Revised) koguskooridega ja CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) skooriga. Mõlemas uuringus vastasid patsiendid mõõduka kuni raske depressiivse häire (MDD) kriteeriumitele (DSM-III või DSM-IV) kolmel erineval seisundi hindamisel, mille viisid läbi praktiseerivad lastepsühhiaatrid. Fluoksetiini uuringutes võis tõhusus sõltuda patsientide valikulisest kaasamisest (need, kes ei olnud 3...5-nädalase ajavahemiku jooksul spontaanselt paranenud ja kellel depressioon püsis ka osutatud suure tähelepanu tingimustes). Kauem kui 9 nädalat kestva ravi tõhususe ja ohutuse kohta ei ole piisavalt andmeid. Üldiselt oli fluoksetiini tõhusus tagasihoidlik. Ravivastuste määras (CDRS-R-i skoori 30%-lise langusena määratletud esmane tulemusnäitaja) ilmnes statistiliselt oluline erinevus ühes kahest keskses uuringust (58% fluoksetiinil vs 32% platseebol; $p = 0,013$ ja 65% fluoksetiinil vs 54% platseebol; $p = 0,093$). Nendes kahes uuringus oli CDRS-R-i keskmine absoluutne muutus algväärtuselt lõppväärtuseni 20 fluoksetiinil vs 11 platseebol, $p = 0,002$; ja 22 fluoksetiinil vs 15 platseebol, $p < 0,001$.

Mõju kasvule (lapsed ja noorukid) vt lõigud 4.4 ja 4.8.

Kliinilises uuringus fluoksetiiniga ravitud lastel oli pärast 19-nädalast ravi keskmiselt 1,1 cm võrra väiksem pikkuskasv ($p = 0,004$) ja 1,1 kg võrra väiksem kaaluuive ($p = 0,008$) kui platseebot saanud lastel. Retrospektiivses sobitatud kontrollrühmaga vaatlusuuringus, kus fluoksetiini kasutamise kestus oli keskmiselt 1,8 aastat, ei ilmnunud fluoksetiinravi saanud laste kasvus erinevusi võrreldes neile sobitatud ravimit mittesaanud laste oodatava pikkuskasvuga (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Fluoksetiin imendub suukaudsel manustamisel hästi. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutub 6...8 tundi pärast ravimi manustamist.

Jaotumine

Fluoksetiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (95%) ja jaotub laialdaselt (jaotusruumala: 20...40 l/kg). Plasma püsikontsentratsioon saabub pärast mitmenädalast kasutamist. Püsikontsentratsioon pikaajalise manustamise järel on samasugune nagu pärast 4...5-nädalast kasutamist.

Biotransformatsioon

Fluoksetiinil on mittelineaarne farmakokineetiline profiil, mida mõjutab esmane maksapassaaž. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub üldjuhul 6...8 tundi pärast manustamist. Fluoksetiini metaboliseeritakse ulatuslikult polümorfse ensüümi CYP2D6 abil. Fluoksetiin metaboliseeritakse peamiselt maksas desmetüülimise teel aktiivseks metaboliidiks norfluoksetiiniks (desmetüülfluoksetiiniks).

Eritumine

Fluoksetiini eritumise poolväärtusaeg on 4...6 ööpäeva, norfluoksetiinil 4...16 ööpäeva. Pikkade poolväärtusaegade tõttu püsib ravim organismis 5...6 nädalat pärast kasutamise lõpetamist. Eritumine toimub peamiselt neerude kaudu (umbes 60%). Fluoksetiin eritub rinnapiima.

Riskirühmad

Eakad

Tervetel eakatel on farmakokineetilised parameetrid samasugused kui noorematel.

Lapsed ja noorukid

Lastel on keskmine fluoksetiini kontsentratsioon ligikaudu kaks korda suurem kui noorukitel ja keskmine norfluoksetiini kontsentratsioon 1,5 korda suurem. Tasakaalukontsentratsioon plasmas sõltub kehakaalust ja on suurem väiksema kehakaaluga lastel (vt lõik 4.2). Nagu täiskasvanutelgi, kuhjusid fluoksetiin ja norfluoksetiin pärast mitmekordset suukaudset manustamist suurel määral, tasakaalukontsentratsioon saavutati pärast 3...4-nädalast igapäevast manustamist.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse (alkohoolne tsirroos) korral on fluoksetiini ja norfluoksetiini poolväärtusajad pikenenud vastavalt 7- ja 12-päevani. Kaaluda tuleb väiksemat või harvemini manustatavat annust.

Neerupuudulikkus

Pärast ühekordse fluoksetiiniannuse manustamist ei erinenud kerge, mõõduka ega täieliku (anuuria) neerupuudulikkusega patsientide farmakokineetilised näitajad tervete uuritavate omadest. Siiski võib pärast korduvat manustamist täheldada plasma kõrgemat tasakaalukontsentratsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

In vitro katsetest või loomuringutest ei ole saadud tõendeid kartsinogeensuse, mutageensuse või sigimisvõime kahjustuse kohta.

Täiskasvanud loomadel läbiviidud uuringud

Rottide kahte põlvkonda hõlmanud reproduktsiooniuringus ei põhjustanud fluoksetiin kõrvaltoimeid rottide paaritumiskäitumises ega viljakuses, ei olnud teratogeenne ning ei mõjutanud järglaste kasvu, arengut ega reproduktiivseid parameetreid. Fluoksetiini toiduga manustatavate annuste kontsentratsioonid vastasid ligikaudu 1,5, 3,9 ja 9,7 mg-le kg kehakaalu kohta.

Isastel hiirtel, kellele manustati toiduga 3 kuu vältel fluoksetiini igapäevaselt annustes, mis vastasid ligikaudu 31 mg/kg, täheldati munandi kaalu vähenemist ja spermatogeneesi langust. Samas ületas manustatud annus ka maksimaalselt talutavat annust (MTD – ingl *maximum-tolerated dose*), kuna täheldati ka olulisi toksilisuse nähte.

Noorloomade uuringud

CD-rottidel tehtud noorloomade toksikoloogilistes uuringutes põhjustas sünnijärgse perioodi 21. kuni 90. päeval annuses 30 mg/kg ööpäevas manustatud fluoksetiinvesinikkloriid pöördumatut munandite degeneratsiooni ja nekroosi, munandimanuste epiteeliaalset vakuolisatsiooni, emassuguelundite ebaküpsust ja inaktiivsust ning viljakuse vähenemist. Isas- (10 mg ja 30 mg/kg ööpäevas) ja emasrottidel (30 mg/kg ööpäevas) hilines suguküpsus. Nende leidude tähtsus inimesele on teadmata. Rottidel, kes said 30 mg/kg, täheldati võrreldes kontrollrühma isenditega ka reieluu lühenemist ja skeletilihaste degeneratsiooni, nekroosi ja regeneratsiooni. Loomadel annusega 10 mg/kg/päevas saavutatud plasmasisaldus oli ligikaudu 0,8...8,8 korda (fluoksetiin) ja 3,6...23,2 korda (norfluoksetiin) suurem võrreldes tavaliselt lastel täheldatava sisaldusega. Loomadel annusega 3 mg/kg/päevas saavutatud plasmasisaldus oli ligikaudu 0,04...0,5 korda (fluoksetiin) ja 0,3...2,1 korda (norfluoksetiin) suurem võrreldes tavaliselt lastel täheldatava sisaldusega.

Noortel hiirtel läbi viidud uuring näitas, et serotoniini transporteri inhibeerimine takistab luutekke suurenemist, mida kinnitavad ka kliinilised leiud. Nimetatud toime pöörduvust ei ole kindlaks tehtud. Teises noorhiirtega läbi viidud katses (raviti 4...21 sünnijärgse päevani) näidati, et serotoniini transporteri inhibeerimisel oli pikaajaline mõju hiirte käitumisele. Puudub teave selle toime pöörduvuse kohta. Leiu kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Dimetikoon
Želatiin
Värvaine raudoksiidhüdraat (E172)
Värvaine patentsinine (E131)
Värvaine titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Originaalpakend sisaldab 14 või 28 želatiinkapslit blisterpakendis.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

379502

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01.04.2002/1.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014