

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Flunisan[®], 20 mg, tablete

INN: fluoksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:

fluoksetin 20 mg
(u obliku fluoksetin-hidrohlorida)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svetloplave bikonveksne tablete sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

- Velike depresivne epizode
- Opsesivno-kompulzivni poremećaj
- Bulimija nervoza: Lek Flunisan je indikovao kao dopuna psihoterapiji za smanjenje prekomernog unošenja i namerno izazvanog izbacivanja hrane.

Deca i adolescenti stariji od 8 godina:

Umerene do teške velike depresivne epizode, ukoliko nema poboljšanja depresije posle 4 - 6 seansi psihoterapije.

Antidepresivi se mogu dati detetu ili mladjoj osobi sa umerenom do teškom depresijom samo u kombinaciji sa psihoterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Velike depresivne epizode:

Odrasli i starije osobe: preporučena dnevna doza je 20 mg. Ukoliko je potrebno, doza se revidira i koriguje u toku 3 do 4 nedelje od početka lečenja, a i kasnije, prema kliničkoj proceni. Iako verovatnoća pojave neželjenih efekata raste sa povećanjem doze, kod nekih pacijenata sa nedovoljnim odgovorom na 20 mg doza može postepeno da se povećava do maksimalno 60 mg dnevno (videti

odeljak 5.1). Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, individualno za svakog pacijenta, u cilju određivanja najniže efektivne doze za svakog pacijenta.

Pacijenti sa depresijom se moraju lečiti dovoljno dugo, najmanje 6 meseci, kako bi se obezbedilo povlačenje svih simptoma.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj:

Odrasli i starije osobe: preporučena dnevna doza je 20 mg. Kod nekih pacijenata se primenom doze od 20 mg ni posle dve nedelje ne postiže odgovarajući terapijski odgovor. U tom slučaju se doza može postepeno povećavati do maksimalno 60 mg, iako je veća mogućnost nastanka neželjenih dejstava u toku primene većih doza.

Ukoliko ne dođe do poboljšanja u toku 10 nedelja terapije, potrebno je ponovo razmotriti terapiju fluoksetinom. Ukoliko je postignut dobar terapijski odgovor, lečenje treba nastaviti dozama prilagođenim svakom pacijentu ponaosob. Iako nema sistemskih ispitivanja, koja bi odgovorila na pitanje koliko bi dugo trebalo trajati lečenje fluoksetinom, opsesivno-kompulzivni poremećaj je hronično stanje, pa je kod pacijenata kod kojih postoji odgovor na terapiju razumno produžiti lečenje i nakon 10 nedelja. Doza se mora pažljivo prilagoditi svakom pacijentu, kako bi se pacijent održao na najmanjoj efikasnjoj dozi. Potrebno je periodično preispitati potrebu za nastavkom lečenja. Neki kliničari preporučuju istovremenu primenu bihejvioralne psihoterapije kod pacijenata koji dobro reaguju na farmakoterapiju.

Dugotrajna efikasnost leka (duže od 24 nedelje) nije pokazana u lečenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

Bulimija nervoza

Odrasli i starije osobe: Preporučuje se doza od 60 mg dnevno. Dugotrajna efikasnost (duže od 3 meseca) nije pokazana u lečenju bulimije.

Sve indikacije

Odrasli: Preporučena doza se može povećati ili smanjiti. Nisu sprovedena sistematska ispitivanja za doze veće od 80 mg dnevno.

Deca i adolescenti stariji od 8 godina (umerene do teške velike depresivne epizode)

Lečenje mora da započne i kontroliše lekar specijalista. Početna doza iznosi 10 mg/dan. Doze se prilagođavaju oprezno, individualno za svakog pacijenta, da bi se osigurao odgovarajući efekat sa najmanjom dozom.

Posle 1 do 2 nedelje, dnevna doza se može povećati na 20 mg/dan. Iskustvo iz kliničkih ispitivanja sa dnevnim dozama većim od 20 mg je minimalno. Postoje samo ograničeni podaci za lečenje duže od 9 nedelja.

Deca sa manjom telesnom masom: kod dece sa malom telesnom masom se dostižu više koncentracije leka u plazmi, tako da se terapijski efekat može postići i sa nižim dozama (videti odeljak 5.2). Kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih je postignut adekvatan terapijski odgovor, neophodno je razmotriti potrebu za kontinuiranom terapijom dužom od 6 meseci. Ukoliko se ne postigne kliničko poboljšanje u toku 9 nedelja, neophodna je ponovna procena opravdanosti lečenja.

Starije osobe

Savetuje se oprez pri povećavanju doze, a dnevna doza ne bi smela biti veća od 40 mg. Maksimalna preporučena doza iznosi 60 mg dnevno.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Manju ili ređe primenjenu dozu (npr. 20 mg svaki drugi dan) treba razmotriti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 5.2) ili kod pacijenata koji istovremeno primenjuju druge lekove koji bi mogli stupiti u interakciju sa fluoksetinom (videti odeljak 4.5).

Simptomi obustave leka zapaženi pri prekidu terapije sa fluoksetinom: Nagli prekid terapije treba izbegavati. Pri prekidu terapije fluoksetinom, dozu treba postepeno smanjivati u periodu od najmanje jedne do dve nedelje, kako bi se smanjila mogućnost reakcija obustave leka (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako se pojave nepodnošljivi simptomi nakon smanjivanja doze ili nakon prekida lečenja, treba razmotriti vraćanje na prethodno propisanu dozu. Nakon toga lekar može nastaviti smanjivati doze, ali postepenoje nego u prethodnom periodu.

Način primene

Za oralnu primenu.

Fluoksetin se može primeniti u pojedinačnoj ili podeljenim dozama, tokom ili između obroka.

Po prestanku terapije, aktivni sastojci leka još će nedeljama biti prisutni u organizmu, što treba imati u vidu kad se započinje ili prestaje s lečenjem.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na fluoksetin ili bilo koju pomoćnu supstancu u sastavu leka (videti odeljak 6.1).

Kontraindikovana je istovremena primena fluoksetina i ireverzibilnih, neselektivnih inhibitora MAO (npr. iproniazid) (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kontraindikovana je istovremena primena fluoksetina i metoprolola (kada se koristi u terapiji srčane insuficijencije) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija – deca i adolescenti mlađi od 18 godina

U toku kliničkih ispitivanja je zabeležena češća pojava suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljskog ponašanja (predominantno agresija, protivljenje i bes) kod dece i adolescenata koji su primali antidepresive u odnosu na one koji su primali placebo. Fluoksetin treba primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta od 8 do 18 godina jedino za lečenje umerenih do teških epizoda velike depresije, i ne sme da se primenjuje u drugim indikacijama. Ukoliko je, prema kliničkim potrebama, ipak doneta odluka o lečenju fluoksetinom, pacijent se mora pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma.

Pored toga, dostupne su samo ograničene informacije koje se odnose na dugoročnu bezbednost primene fluoksetina kod dece i adolescenata, uključujući efekte na rast, polno sazrevanje, kognitivni, emocionalni i bihevioralni razvoj (videti odeljak 5.3).

U 19-to nedeljnom kliničkom ispitivanju, kod dece i adolescenata lečenih fluoksetinom primećen je usporen rast i dobijanje u telesnoj masi (videti odeljak 4.8). Nije ustanovljeno da li postoji efekat na dostizanje normalne visine u odraslom dobu. Ne može se isključiti ni mogućnost odloženog puberteta (videti odeljke 5.3 i 4.8). Trebalo bi, zbog toga, pratiti rast i razvoj u pubertetu (visina, telesna masa, razvoj po TANNER skali) za vreme i posle lečenja fluoksetinom. Ukoliko dođe do zastoja u bilo kojoj od navedenih kategorija potrebna je konsultacija sa pedijatrom.

U toku kliničkih ispitivanja kod dece, manija i hipomanija su često bile prijavljivane (videti odeljak 4.8).

Zbog mogućnosti nastanka ovih stanja preporučuje se redovno praćenje. Treba obustaviti primenu fluoksetina kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu.

Važno je da lekar koji propisuje lek pažljivo prodiskutuje o odnosu koristi i rizika lečenja sa detetom/mladom osobom i/ili njegovim roditeljima.

Suicid/suicidne ideje ili kliničko pogoršanje

Depresija je udružena sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida. Rizik je prisutan sve do značajne remisije bolesti. S obzirom da u toku prvih nekoliko nedelja terapije ili duže ne mora doći do poboljšanja, pacijenti moraju da budu pod strogim nadzorom sve do poboljšanja stanja. Opšte kliničko iskustvo je da rizik od suicida može da se poveća u ranom stadijumu oporavka.

Druga psihijatrijska stanja u kojima se primenjuje fluoksetin mogu takođe biti udružena sa povećanim rizikom od nastanka događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti u komorbiditetu sa velikom depresijom. Mere opreza, koje se primenjuju u lečenju pacijenata sa velikom depresijom, treba primeniti i u toku lečenja pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Poznato je da su pacijenti koji u anamnezi imaju događaje vezane za suicid i pacijenti koji pokazuju značajan stepen suicidalne ideacije pre početka terapije, u većem riziku od suicidalnih ideja i pokušaja i treba da su pod strogim nadzorom za vreme terapije. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja primene antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja u grupi pacijenata mlađih od 25 godina koji su primali antidepresive, u odnosu na placebo.

Strog nadzor pacijenata, posebno onih sa povećanim rizikom, neophodan je u toku lečenja, naročito na početku i posle promene doze leka. Pacijente (i njihove staraoce) treba upozoriti da obrate pažnju na svako kliničko pogoršanje bolesti, pojavu suicidalnog ponašanja ili misli i na neuobičajeno ponašanje. Ukoliko se pojave ovi simptomi, treba da potraže lekarsku pomoć.

Kardiovaskularni efekti

U toku postmarketinškog praćenja leka prijavljeni su slučajevi produženja QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući *torsade de pointes* (videti odeljke 4.5, 4.8. i 4.9).

Fluoksetin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, kod pacijenata sa porodičnom istorijom produženog QT intervala, zatim kod pacijenata sa drugim kliničkim stanjima koja mogu predisponirati nastanak aritmija (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili dekompenzovana srčana insuficijencija), kod povećane izloženosti fluoksetinu (npr. insuficijencija jetre), kao i kod istovremene primene sa drugim lekovima za koje je poznato da mogu dovesti do produženja QT intervala i/ili *torsade de pointes* (videti odeljak 4.5).

Ako se leče pacijenti sa stabilnom srčanom bolešću, EKG pregled treba uzeti u obzir pre nego što se započne terapija. Ako se pojave znaci srčanih aritmija tokom terapije fluoksetinom, terapiju treba obustaviti i uraditi EKG pregled.

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori monoamino oksidaze (npr. iproniazid)

Prijavljeni su slučajevi teških reakcija, ponekad čak i sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali SSRI i ireverzibilne, neselektivne inhibitore MAO.

Ovi slučajevi su se manifestovali simptomima sličnim serotoninskom sindromu (koji može da liči ili da bude dijagnostikovao kao neuroleptički maligni sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu biti od koristi kod pacijenata sa ovakvim reakcijama. Simptomi interakcije sa inhibitorima MAO uključuju: hipertermiju, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućim brzim promenama vitalnih znakova, promene mentalnog statusa uključujući konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitaciju, koja može napredovati do delirijuma i kome.

Iz tog razloga je kontraindikovana istovremena primena fluoksetina i ireverzibilnih, neselektivnih inhibitora MAO (videti odeljak 4.3). S obzirom da dejstvo inhibitora MAO može trajati i do dve nedelje nakon prekida primene, lečenje fluoksetinom se sme započeti tek dve nedelje nakon prekida primene ireverzibilnog, neselektivnog inhibitora MAO. Slično tome, mora proći najmanje 5 nedelja nakon završetka terapije fluoksetinom pre nego što se može započeti terapija ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAO.

Serotoninski sindrom ili događaji slični neuroleptičkom malignom sindromu

U retkim slučajevima, može doći do razvoja serotoninskog sindroma ili događaja sličnih neuroleptičkom malignom sindromu u toku primene fluoksetina, posebno ako se primenjuje istovremeno sa drugim serotoninergičkim (između ostalih i L-triptofan) i/ili neuroleptičkim lekovima (videti odeljak 4.5). Ovi sindromi se manifestuju nizom simptoma i znakova koji mogu da ugrožavaju život: hipertermija, rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućnošću brzih promena vitalnih parametara, promene mentalnog statusa kao što su konfuzija, razdražljivost, izražena agitacija koje progrediraju do delirijuma i kome. Ukoliko se neki od ovih simptoma i znakova pojavi, neophodno je prekinuti lečenje fluoksetinom, i započeti suportivnu simptomatsku terapiju.

Manija

Antidepresive treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa manijom/hipomanijom u anamnezi. Kao i kod drugih antidepresiva, primenu fluoksetina treba prekinuti ukoliko pacijent uđe u maničnu fazu.

Krvarenje

Kod primene selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina prijavljeni su slučajevi poremećaja krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura. Ekhimoze su prijavljene kao povremen događaj u toku terapije fluoksetinom. Druge hemoragijske manifestacije (npr. ginekološke hemoragije, gastrointestinalna i druga kožna i mukozna krvarenja) su retko prijavljivana. Neophodan je oprez kod pacijenata koji uzimaju SSRI, posebno ukoliko se istovremeno primenjuju i oralni antikoagulansi, lekovi koji utiču na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici, kao što su klozapin, fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, aspirin, nesteroidni antiinflamatorni lekovi), ili drugi lekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja, kao i kod pacijenata sa poremećajem krvarenja u istoriji bolesti (videti odeljak 4.5).

SSRI/SNRI mogu povećati rizik od postporođajne hemoragije (videti odeljke 4.6 i 4.8).

Epileptički napadi

Epileptički napadi predstavljaju potencijalni rizik pri primeni antidepresiva. Zbog toga, kao i druge antidepresive, fluoksetin treba pažljivo uvoditi kod pacijenata sa epileptičkim napadima u istoriji bolesti. Terapiju treba prekinuti kod svakog pacijenta kod koga se jave epileptički napadi ili ukoliko dođe do njihove veće učestalosti. Treba izbegavati primenu fluoksetina kod pacijenata sa nestabilnim konvulzivnim poremećajima/epilepsijom, a pacijenti sa kontrolisanom epilepsijom treba da budu pažljivo praćeni (videti odeljak 4.5).

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Savetuje se oprez kod pacijenata koji primaju fluoksetin i elektrokonvulzivnu terapiju, jer postoje retke prijave o produženju konvulzija.

Tamoksifen

Fluoksetin, kao snažan inhibitor CYP2D6 izoenzima, može smanjiti koncentraciju endoksifena, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Iz tog razloga, kad god je moguće, treba izbegavati primenu fluoksetina u toku terapije tamoksifenom (videti odeljak 4.5).

Akatizija/psihomotorni nemir

Primena fluoksetina je udružena sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivno neprijatan ili mučan nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću da se sedi ili stoji mirno. Najčešće se javlja u toku prvih nekoliko nedelja terapije. Povećanje doze kod pacijenata kod kojih se pojave ovi simptomi, može biti štetno.

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom terapija sa SSRI može uticati na kontrolu glikemije. Za vreme terapije fluoksetinom može doći do hipoglikemije, a po prestanku terapije do hiperglikemije. Može biti neophodna modifikacija doze insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Funkcija jetre/bubrega

Fluoksetin se intenzivno metaboliše u jetri i izlučuje putem bubrega. Preporučuje se primena niže doze, npr. primena svakog drugog dana, kod pacijenata sa značajnom disfunkcijom jetre.

Kada se fluoksetin davao u dozi od 20 mg/dan tokom 2 meseca kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (GFR<10 mL/min), koji su bili na dijalizi, nije bilo razlike u koncentraciji fluoksetina ili norfluoksetina u plazmi u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Ospa i alergijske reakcije

Prijavljene su ospa, anafilaktoidne reakcije i progresivne sistemske reakcije, ponekad ozbiljne (koje zahvataju kožu, bubrege, jetru ili pluća). Nakon pojave ospe ili drugih alergijskih reakcija za koje se drugi uzročnik ne može ustanoviti, treba prekinuti primenu fluoksetina.

Smanjenje telesne mase

Može doći do smanjenja telesne mase kod pacijenata koji uzimaju fluoksetin, ali je to obično srazmerno početnoj telesnoj masi.

Simptomi obustave leka kod prekida primene SSRI

Simptomi obustave su česti kada se lečenje prekine, naročito u slučaju naglog prekida terapije (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama, neželjena dejstva posle prekida terapije su se javila kod približno 60% pacijenata, i u grupi koja je primala fluoksetin, i u grupi koja je primala placebo. Teška neželjena dejstva su se javila kod 17% pacijenata u grupi koja je primala fluoksetin; odnosno kod 12% pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Rizik od simptoma obustave leka zavisi od nekoliko faktora, uključujući trajanje terapije i terapijsku dozu, kao i brzinu smanjenja doze. Najčešće prijavljivane reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uopšteno, ovi simptomi su blagi do umereni, međutim kod nekih pacijenata mogu da budu teški. Obično se javljaju u toku prvih nekoliko dana nakon prestanka lečenja. Ovi simptomi obično nestaju sami od sebe u toku 2 nedelje, iako kod nekih pacijenata mogu trajati duže (2 - 3 meseca ili duže). Zbog toga se preporučuje postepeno isključivanje leka iz terapije u toku najmanje 1 do 2 nedelje, u skladu sa potrebama pacijenta (videti *Simptomi obustave leka zapaženi pri prekidu terapije sa fluoksetinom*, odeljak 4.2).

Midrijaza

Midrijaza je prijavljena kod primene fluoksetina, samim tim, oprez je potreban kada se fluoksetin daje pacijentima sa povišenim intraokularnim pritiskom ili pacijentima sa rizikom od glaukoma uskog ugla.

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) mogu dovesti do pojave simptoma seksualne disfunkcije (videti odeljak 4.8). Prijavljeni su slučajevi dugotrajne seksualne disfunkcije, gde su se simptomi nastavili uprkos prekidu primene SSRI.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poluvreme eliminacije:

Fluoksetin i norfluoksetin imaju dugo poluvreme eliminacije (videti odeljak 5.2), što treba imati u vidu kada se razmatraju farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije (npr. kada se umesto fluoksetina uvodi neki drugi antidepresiv).

Kontraindikovane kombinacije

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori monoamino oksidaze (npr. iproniazid)

Prijavljeni su slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali SSRI i ireverzibilne, neselektivne inhibitore monoaminooksidaze (MAO).

Ovi slučajevi su se manifestovali simptomima sličnim serotoninskom sindromu (koji može da liči ili da bude dijagnostikovao kao neuroleptički maligni sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu biti od koristi kod pacijenata sa ovakvim reakcijama. Simptomi interakcije sa inhibitorima MAO uključuju: hipertermiju, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućim brzim promenama vitalnih znakova, promene mentalnog statusa uključujući konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitiranost, koja može napredovati do delirijuma i kome.

Stoga je kontraindikovana istovremena primena fluoksetina i ireverzibilnih, neselektivnih inhibitora MAO (videti odeljak 4.3). S obzirom da dejstvo inhibitora MAO može trajati i dve nedelje nakon prekida primene, lečenje fluoksetinom se sme započeti tek dve nedelje nakon prekida primene ireverzibilnog, neselektivnog inhibitora MAO. Slično tome, mora proći najmanje 5 nedelja nakon završetka lečenja fluoksetinom pre nego što se može započeti lečenje ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAO.

Metoprolol kod srčane insuficijencije

Može biti povećan rizik od neželjenih dejstava metoprolola, uključujući izraženu bradikardiju, jer fluoksetin može inhibirati njegov metabolizam (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koja se ne preporučuju

Tamoksifen

U literaturi su zabeleženi slučajevi farmakokinetičkih interakcija između CYP2D6 inhibitora i tamoksifena, kod kojih je koncentracija jednog od više aktivnih metabolita tamoksifena (npr. endoksifena) u plazmi bila snižena za 65-75 %. U nekim studijama je pokazana smanjena efikasnost tamoksifena, ukoliko su se istovremeno primenjivali i SSRI. S obzirom da se smanjenje efikasnosti tamoksifena ne može isključiti, istovremenu primenu snažnih CYP2D6 inhibitora (uključujući i fluoksetin) treba izbegavati kad god je to moguće (videti odeljak 4.4).

Alkohol

U standardnim testovima, fluoksetin nije doveo do povećanja koncentracije alkohola u krvi ili do pojačanja efekata alkohola. Međutim, istovremena primena SSRI i alkohola se ne preporučuje.

MAO-A inhibitori uključujući linezolid i metiltioninijum hlorid (metilensko plavo)

Rizik od serotoninskog sindroma uključujući dijareju, tahikardiju, znojenje, tremor, konfuziju ili komu. Ako se istovremena primena ovih aktivnih supstanci sa fluoksetinom ne može izbeći, potreban je klinički monitoring, a ove lekove istovremeno primenjivati u nižoj preporučenoj dozi (videti odeljak 4.4).

Mekitazin

Može biti povećani rizik od neželjenih dejstava mekitazina (kao što je produženje QT intervala), jer fluoksetin može inhibirati njegov metabolizam.

Kombinacije koje zahtevaju oprez

Fenitoin

Zabeležene su promene u koncentracijama lekova u krvi kada se fenitoin primenjuje istovremeno sa fluoksetinom. U nekim slučajevima su se javile manifestacije toksičnosti. Treba razmotriti konzervativnu šemu titriranja konkomitantnog leka i pratiti kliničko stanje pacijenta.

Serotoninergički lekovi (litijum, tramadol, triptani, triptofan, selegilin (MAO-B inhibitori), kantaron (Hypericum perforatum))

Zabeleženi su slučajevi blažeg oblika serotoniniskog sindroma kada su se SSRI davali sa lekovima koji takođe imaju serotoninergičko dejstvo. Stoga ove lekove sa fluoksetinom treba primjenjivati uz oprez, uz pažljivo i učestalo kliničko praćenje (videti odeljak 4.4).

Produženje QT intervala

Nisu sprovedene farmakodinamske i farmakokinetičke studije između fluoksetina i drugih lekova koji produžuju QT interval. Ne može se isključiti aditivni efekat fluoksetina i ovih lekova. Zbog toga, treba oprezno koristiti istovremeno fluoksetin i lekove koji produžavaju QT interval kao što su klasa IA i III antiaritmika, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, intravenski eritromicin, pentamidin), antimalarici posebno halofantrin i određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin) (videti odeljke 4.4., 4.8. i 4.9).

Lekovi koji utiču na hemostazu (oralni antikoagulansi, bez obzira na njihov mehanizam, inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne antiinflamatorne lekove)

Rizik od pojačanog krvarenja. Potrebno je klinički pratiti pacijenta i učestalo meriti INR tokom primene oralnih antikoagulanasa. Može biti potrebno prilagoditi dozu tokom lečenja fluoksetinom, kao i nakon prekida njegove primene (videti odeljke 4.4. i 4.8).

Ciproheptadin

Zabeleženi su pojedinačni slučajevi smanjenog antidepresivnog dejstva fluoksetina kada se koristi u kombinaciji sa ciproheptadinom.

Lekovi koji uzrokuju hiponatrijemiju

Hiponatrijemija je neželjeno dejstvo fluoksetina. Primena u kombinaciji sa drugim lekovima koji uzrokuju hiponatrijemiju (npr. diuretici, dezmopresin, karbamazepin i okskarbazepin) može dovesti do pojačanog rizika (videti odeljak 4.8).

Lekovi koji snižavaju epileptogeni prag

Epileptički napadi su neželjeno dejstvo fluoksetina. Primena fluoksetina u kombinaciji sa drugim lekovima koji snižavaju konvulzivni prag (npr. triciklični antidepresivi, SSRI, fenotiazini, butirofenoni, meflokin, hlorokin, bupropion, tramadol) može dovesti do pojačanog rizika.

Ostali lekovi koji se metabolišu putem CYP2D6 izoenzima

Fluoksetin je snažan inhibitor izoenzima CYP2D6, tako da istovremena primena fluoksetina sa drugim lekovima koji se takođe metabolišu posredstvom ovog enzimskog sistema, naročito onih koji imaju uzak terapijski indeks (kao što su flekainid, propafenon i nebivolol) i onih koji se titriraju, ali i sa lekovima kao što su atomoksetin, karbamazepin, triciklični antidepresivi i risperidon, može dovesti do interakcija. Primenu ovih lekova treba započeti sa najnižom efektivnom dozom ili prilagoditi na najnižu efektivnu dozu. Ovo se takođe odnosi i ukoliko je fluoksetin primenjen u toku prethodnih 5 nedelja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neke epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih malformacija udruženih sa primenom fluoksetina u prvom trimestru trudnoće. Mehanizam njihovog nastanka je nepoznat.

Svi dostupni podaci ukazuju da rizik od nastanka kardiovaskularnih malformacija kod novorođenčadi majki izloženih fluoksetinu, iznosi 2/100, u poređenju sa očekivanim rizikom ovih defekata u opštoj populaciji koji iznosi približno 1/100.

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI u trudnoći, posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od razvoja perzistentne plućne hipertenzije (PPHN) kod novorođenčadi. Zabeleženi rizik iznosi 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji ovaj rizik iznosi 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća.

Fluoksetin ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ukoliko kliničko stanje žene to zahteva i opravdava potencijalni rizik za fetus. Tokom trudnoće treba izbegavati nagli prekid terapije (videti odeljak 4.2). Ako se fluoksetin primenjuje tokom trudnoće, to treba činiti uz mere opreza, posebno u toku kasne trudnoće i neposredno pred početak porođaja, s obzirom da su prijavljeni sledeći neželjeni efekti kod novorođenčadi: iritabilnost, tremor, hipotonija, dugotrajan plač, teškoće pri sisanju i uspavljivanju. Ovi simptomi mogu nastati zbog serotoninergičkih dejstava ili sindroma obustave leka. Vreme nastanka i trajanje ovih simptoma mogu biti povezani sa dugim poluvremenom eliminacije fluoksetina (4-6 dana) i njegovog aktivnog metabolita, norfluoksetina (4-16 dana).

Opservacioni podaci ukazuju na povećani rizik (manji od dvostrukog) od postporođajnog krvarenja nakon izlaganja SSRI / SNRI u periodu od mesec dana pre porođaja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Dojenje

Fluoksetin i njegov metabolit, norfluoksetin, se izlučuju putem majčinog mleka. Neželjeni događaji su prijavljeni kod odojčadi. Ukoliko je terapija fluoksetinom neophodna, treba razmotriti prekid dojenja; međutim ukoliko se nastavi sa dojenjem, treba propisati najmanju efikasnu dozu fluoksetina.

Fertilitet

Podaci iz studija na životinjama pokazuju da fluoksetin može da utiče na kvalitet sperme (videti odeljak 5.3).

Pojedinačni izveštaji prilikom primene nekih SSRI kod ljudi su pokazali da je uticaj na kvalitet sperme reverzibilan. Do sada nije primećen uticaj na fertilitet kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Fluoksetin ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Iako je pokazano da fluoksetin ne deluje na psihomotorne sposobnosti kod zdravih dobrovoljaca, svaka psihoaktivna supstanca može uticati na sposobnost rasuđivanja ili veštinu upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Pacijente treba savetovati da izbegavaju upravljanje vozilom ili rukovanje opasnim mašinama sve dok se ne uvere da primena fluoksetina nema uticaja na ove sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva kod pacijenata lečenih fluoksetinom su glavobolja, mučnina, nesanica, umor i dijareja. Jačina i učestalost neželjenih dejstava se mogu smanjiti u toku kontinuirane primene fluoksetina i njihova pojava, generalno, nije razlog za prekid terapije.

b. Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U niže navedenoj tabeli su prikazana neželjena dejstva zabeležena pri primeni fluoksetina kod odraslih i dece. Neka od ovih neželjenih dejstava su zajednička za sve SSRI. Navedene učestalosti pojave neželjenih dejstava dobijene su iz kliničkih studija kod odraslih (n=9297), kao i na osnovu spontanijih prijava.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka). Unutar svake grupe neželjena dejstva su prikazana prema opadajućem stepenu težine.

Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>					
			Trombocitopenija		

			neutropenija leukopenija		
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>					
			Anafilaktička reakcija Serumska bolest		
<i>Endokrinološki poremećaji</i>					
			Neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona		
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>					
	Smanjen apetit ¹		Hiponatrijemija		
<i>Pihijatrijski poremećaji</i>					
Nesnica ²	Anksioznost Nervoza Nemir Napetost Smanjen libido ³ Poremećaj spavanja Abnormalni snovi ⁴	Depersonalizacija Pojačano raspoloženje Euforično raspoloženje Neuobičajene misli Poremećaji orgazma ⁵ Bruksizam Suicidne misli i ponašanje ⁶	Hipomanija Manija Halucinacije Agitacija Panični napadi Konfuzija Mucanje Agresivnost		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>					
Glavobolja	Poremećaj pažnje Vrtoglavica Disgeuzija Letargija Pospanost ⁷ Tremor	Psihomotorna hiperaktivnost Diskinezija Ataksija Poremećaj ravnoteže Mioklonus Poremećaj pamćenja	Konvulzije Akatizija Bukoglosalni sindrom Serotoninski sindrom		
<i>Poremećaji oka</i>					
	Zamućen vid	Midrijaza			
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>					
		Tinitus			
<i>Kardiološki poremećaji</i>					
	Palpitacije Produženje QT intervala (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventrikularne aritmije uključujući <i>torsade de pointes</i>		
<i>Vaskularni poremećaji</i>					
	Napadi crvenila ⁹	Hipotenzija	Vaskulitis Vazodilatacija		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>					
	Zevanje	Dispneja Epistaksa	Faringitis Plućni poremećaji (inflamatorni procesi različite histopatologije i/ili fibroza) ¹⁰		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>					
Dijareja Nauzeja	Povraćanje Dispepsija Suva usta	Disfagija Gastrointestinalno krvarenje ¹¹	Ezofagealni bol		
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>					
			Idiosinkratski hepatitis		

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					
	Ospa ¹² Urtikarija Pruritus Hiperhidroza	Alopecija Povećana sklonost ka nastanku modrica Hladan znoj	Angioedem Ekhimioza Fotosenzitivna reakcija Purpura Eritema multiforme Stevens-Johnson-ov sindrom Toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom)		
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>					
	Artralgija	Mišićni grčevi	Mijalgija		
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					
	Učestalo mokrenje ¹³	Dizurija	Retencija urina Poremećaji mokrenja		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>					
	Ginekološka krvarenja ¹⁴ Erektalna disfunkcija Poremećaj ejakulacije ¹⁵	Seksualna disfunkcija ¹⁶	Galaktoreja Hiperprolaktinemija Priapizam		Postporođajno krvarenje*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>					
Umor ¹⁷	Osećaj nervoze Jeza i drhtavica	Malaksalost Osećaj lošeg zdravstvenog stanja Osećaj hladnoće Osećaj vrućine	Krvarenje u sluzokoži		
<i>Ispitivanja</i>					
	Smanjenje težine	Povišene vrednosti transaminaza Povišene vrednosti gamaglutamiltransferaze			

¹ uključujući anoreksiju

² uključujući rano jutarnje buđenje, početnu nesanicu, nesanicu u toku noći

³ uključujući gubitak libida

⁴ uključujući noćne more

⁵ uključujući anorgazmiju

⁶ uključujući suicid, suicidalnu depresiju, namerno samopovređivanje, razmišljanje o samopovređivanju, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje, pokušaj suicida, morbidne misli, samopovređivačko ponašanje. Ovi simptomi mogu postojati zbog postojeće bolesti.

⁷ uključujući hipersomniju, sedaciju

⁸ na osnovu merenja EKG-a u kliničkim ispitivanjima

⁹ uključujući natečenost

¹⁰ uključujući atelektazu, intersticijalnu bolest pluća, pneumonitis

¹¹ uključujući najčešće krvarenje iz desni, hematemezu, hematohezu, krvarenje iz rektuma, hemoragičnu dijareju, melenu i krvarenje iz ulkusa želuca

¹² uključujući eritem, ekfolijativni osip, toplotni osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizovani osip, makularni osip, makulopapularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip, vezikularni osip, umbilikalni eritematozni osip

¹³ uključujući polakiuriju

¹⁴ uključujući cervikalnu hemoragiju, poremećaj funkcije materice, krvarenje iz materice, genitalno krvarenje, menometroragiju, menoragiju, metroragiju, polimenoreju, postmenopauzalno krvarenje, krvarenje iz uterusa, krvarenje iz vagine

¹⁵ uključujući izostanak ejakulacije, poremećaj ejakulacije, prevremenu ejakulaciju, odloženu ejakulaciju, retrogradnu ejakulaciju

¹⁶ povremeno dugotrajnu i nakon prekida terapije

¹⁷ uključujući asteniju

*ovo neželjeno dejstvo je prijavljeno za terapijsku klasu lekova SSRI/SNRI (videti odeljke 4.4 i 4.6).

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje: prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja ili suicidalnog ponašanja u toku lečenja fluoksetinom ili neposredno nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Frakture kostiju: rezultati epidemioloških studija, koje su sprovedene kod pacijenata starosti od 50 godina ili starijih, su ukazali na povećan rizik od fraktura kostiju kod pacijenata lečenih SSRI ili tricikličnim antidepressivima.

Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Simptomi obustave zapaženi kod prekida lečenja fluoksetinom:

Prekid terapije fluoksetinom često dovodi do simptoma obustave leka. Najčešće reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Generalno, ovi simptomi su blagi do umereni po intenzitetu i postepeno nestaju; međutim, kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili prolongirani (videti odeljak 4.4). Zbog toga se savetuje postepeno smanjivanje doze kada lečenje više nije potrebno (videti odeljke 4.2 i 4.4).

d. Pedijatrijska populacija (videti odeljke 4.4 i 5.1)

Neželjena dejstva zabeležena specifično u ovoj populaciji ili sa drugačijom učestalošću nego kod odraslih opisana su u nastavku. Učestalost ovih događaja se bazira na podacima iz kliničkih ispitivanja kod pedijatrijske populacije (n=610).

Suicidno ponašanje (pokušaji samoubistva i suicidalne misli) i hostilnost (bes, razdražljivost, agresija, agitiranost, preterana aktivnost), manične reakcije, uključujući maniju i hipomaniju (bez prethodno zabeleženih epizoda kod tih pacijenata) i epistaksa, češće su bili prijavljeni i primećeni u kliničkim ispitivanjima kod dece i adolescenata koji su bili lečeni antidepressivima u poređenju sa onima koji su dobijali placebo.

Izolovani slučajevi usporenog rasta su takođe prijavljeni u kliničkoj praksi (videti odeljak 5.1).

U kliničkim ispitivanjima na deci lečenje fluoksetinom je takođe bilo povezano sa smanjenjem vrednosti alkalne fosfataze u krvi.

Izolovani slučajevi neželjenih događaja koji ukazuju na potencijalno odlaganje seksualnog sazrevanja ili seksualne disfunkcije su prijavljeni u toku primene ovog leka u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 5.3).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajevi predoziranja fluoksetinom obično imaju blagi tok. Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, konvulzije, kardiovaskularne poremećaje koji se kreću od asimptomatskih

aritmija (uključujući nodalni ritam i ventrikularne aritmije) ili EKG promene koje ukazuju na produženje QTc intervala, do srčanog zastoja (uključujući veoma retke slučajeve *torsade de pointes*), plućnu disfunkciju i poremećaje od strane CNS-a koji se kreću od ekscitacije do kome. Smrtni slučajevi kao posledica predoziranja fluoksetinom su izuzetno retki.

Terapija

Preporučuje se praćenje srčane funkcije i vitalnih znakova, zajedno sa opštim simptomatskim i suportivnim merama. Specifični antidot ne postoji.

Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i zamena krvi transfuzijom najčešće ne dovode do željenih rezultata. Aktivni ugalj, koji se može primeniti sa sorbitolom, može biti jednako ili više efikasan od izazivanja povraćanja ili lavaže želuca. Tokom terapije predoziranja, neophodno je razmotriti mogućnost istovremenog predoziranja sa više lekova. Produžen lekarski nadzor može biti neophodan kod pacijenata koji su uzeli veće količine tricikličnog antidepresiva, a istovremeno primaju ili su nedavno primali fluoksetin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

ATC šifra: N06AB03

Mehanizam dejstva

Fluoksetin je selektivni inhibitor preuzimanja serotonina i to je verovatno njegov glavni mehanizam dejstva. Fluoksetin praktično nema afinitet prema drugim receptorima poput α_1 , α_2 i β -adrenergičkih; serotoninских, dopaminskih, histaminskih H_1 , muskarinskih i GABA receptora.

Klinička efikasnost i bezbednost

Velike depresivne epizode: Kod pacijenata sa velikim depresivnim epizodama sprovedene su studije u kojima je ispitivan fluoksetin u poređenju sa placebom i aktivnom kontrolom. Fluoksetin se pokazao značajno efikasnijim od placeba na osnovu Hamiltonove skale za procenu depresije (HAM-D). U ovim studijama, fluoksetin je imao značajno veći stepen kliničkog odgovora (definisano kao smanjenje HAM-D skora za 50%) i remisije u poređenju sa placebom.

Odnos doze i odgovora: U studijama sa fiksnom dozom kod pacijenata sa teškom depresijom, kriva doza-odgovor je zaravnjena, što ukazuje da primena većih doza od preporučenih ne doprinosi većoj efikasnosti. Ipak, iz kliničkog iskustva je poznato da postepeno povećanje doze može biti korisno kod nekih pacijenata.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj: U kratkotrajnim studijama (kraćim od 24 nedelje) fluoksetin se pokazao značajno efikasnijim od placeba. Terapijski efekat je postignut dozom od 20 mg/dan, pri čemu su veće doze (40 mg/dan ili 60 mg/dan) imale jači terapijski odgovor. U dugotrajnim studijama (tri kratkotrajne studije sa produženom fazom i studija prevencije relapsa), efikasnost nije dokazana.

Bulimija nervoza: U kratkotrajnim studijama (kraćim od 16 nedelja) kod ambulantno lečenih pacijenata koji su ispunjavali kriterijume DSM-III-R za bulimiju nervozu, fluoksetin je u dozi 60 mg/dan bio značajno efikasniji od placeba u pogledu smanjenja prekomernog unošenja i prisilnog pražnjenja želuca i creva. Međutim, na osnovu ovih studija se ne može doneti zaključak o dugotrajnoj efikasnosti.

Predmenstrualni disforični poremećaj: dve placebo kontrolisane studije su sprovedene kod pacijentkinja koje su po DSM-IV ispunjavale dijagnostičke kriterijume za premenstrualni disforični poremećaj. Pacijentkinje su uključivane u studiju ukoliko su imale dovoljno teške simptome, koji su

onemogućavali normalno socijalno i profesionalno funkcionisanje, i odnose sa okolinom. Pacijentkinje koje su koristile oralne kontraceptive su bile isključene iz studije. U prvoj studiji, u kojoj je fluoksetin primenjivan kontinuirano u toku 6 ciklusa u dozi od 20 mg/dan, zabeleženo je poboljšanje primarnih parametara efikasnosti (iritabilnost, anksioznost i disforija).

U drugoj studiji, u kojoj je fluoksetin primenjivan intermitentno u lutealnoj fazi (20 mg/dan, 14 dana) u toku 3 ciklusa, zabeleženo je poboljšanje primarnih parametara efikasnosti (*Daily Record of Severity of Problems score*). Međutim, konačni zaključci o efikasnosti i dužini lečenja se ne mogu doneti na osnovu ovih studija.

Pedijatrijska populacija

Velike depresivne epizode: kod dece i adolescenata uzrasta 8 i više godina su sprovedena klinička ispitivanja fluoksetina u poređenju sa placebom. Fluoksetin je u dozi od 20 mg bio značajno efikasniji od placeba u dve kratkotrajne pivotal studije, na osnovu CDRS-R (*Childhood Depression Rating Scale – Revised*) i CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) skala. U obe studije, pacijenti su ispunjavali kriterijume umerenog do teškog depresivnog poremećaja (DSM-III ili DSM-IV) u 3 različite procene od strane dečjeg psihijatra. Efikasnost fluoksetina u studijama može da zavisi od uključivanja selektivne populacije pacijenata (oni koji se nisu spontano oporavili u toku 3-5 nedelja i oni kod kojih je depresija perzistirala uprkos pojačanoj pažnji). Postoje samo ograničeni podaci o bezbednosti primene i efikasnosti posle 9 nedelja. Generalno, efikasnost fluoksetina je bila umerena. Klinički odgovor (definisan kao sniženje CDRS-R skora za 30%) je bio statistički značajno veći u jednoj od dve *pivotal* studije (58% za fluoksetin u odnosu na 32% za placebo, $p = 0,013$; i 65% za fluoksetin u odnosu na 54% za placebo, $p = 0,093$). U ove dve studije, prosečne apsolutne promene CDRS-R skora od početka do postizanja primarnog cilja studije su iznosile 20 za fluoksetin u odnosu na 11 za placebo, $p = 0,002$; i 22 za fluoksetin u odnosu na 15 za placebo, $p < 0,001$.

Dejstvo na rast, videti odeljak 4.4 i 4.8: nakon 19 nedelja lečenja, kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji fluoksetinom je zabeleženo smanjenje visine za oko 1,1 cm ($p = 0,004$) i i telesne mase za 1,1 kg ($p = 0,008$) u odnosu na decu u placebo grupi.

U retrospektivnoj opservacionoj kontrolisanoj studiji, nakon prosečnog izlaganja fluoksetinu od 1,8 godina, nije zabeležena razlika u pogledu visine i telesne mase pedijatrijskih pacijenata lečenih fluoksetinom u odnosu na kontrolnu grupu (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Fluoksetin se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta posle oralne primene. Hrana ne utiče na bioraspoloživost leka.

Distribucija

Fluoksetin se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (oko 95%) i široko distribuira (volumen distribucije: 20-40 L/kg). Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu posle nekoliko nedelja. Ravnotežne koncentracije posle dugotrajne primene su slične koncentracijama nakon 4 do 5 nedelja od primene leka.

Metabolizam

Fluoksetin ima nelinearan farmakokinetički profil sa efektom prvog prolaza kroz jetru. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 6 do 8 sati posle primene. Fluoksetin se intenzivno metaboliše putem polimorfnog enzimskog sistema CYP2D6. Fluoksetin se primarno metaboliše u jetri procesom demetilacije do aktivnog metabolita norfluoksetina (desmetilfluoksetina).

Eliminacija

Poluvreme eliminacije fluoksetina je 4 do 6 dana, a norfluoksetina 4 do 16 dana. Ovako duga poluvremena eliminacije su odgovorna za prisustvo leka u krvi 5-6 nedelja nakon prekida lečenja. Izlučivanje se uglavnom odvija preko bubrega (oko 60%). Fluoksetin se izlučuje u majčino mleko.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe

Farmakokinetički parametri nisu promenjeni kod starijih zdravih osoba u odnosu na mlađe osobe.

Deca i adolescenti

Srednja koncentracija fluoksetina kod dece je približno 2 puta veća od one kod adolescenata, dok je srednja koncentracija norfluoksetina 1,5 puta veća. Ravnotežne koncentracije zavise od telesne mase i više su kod dece sa manjom telesnom masom (*videti odeljak 4.2*). Kao i kod odraslih, akumulacija fluoksetina i norfluoksetina je intenzivna nakon višekratnih oralnih doza; ravnotežne koncentracije se postižu tokom 3-4 nedelje primene dnevne doze.

Insuficijencija jetre

U slučaju insuficijencije jetre (alkoholne ciroze), poluvreme eliminacije fluoksetina i norfluoksetina se povećava na 7 odnosno 12 dana. Treba razmotriti primenu manje doze ili ređe doziranje.

Insuficijencija bubrega

Posle primene pojedinačne doze fluoksetina kod pacijenata sa blagom, umerenom ili kompletnom (anurija) insuficijencijom bubrega, farmakokinetički parametri se nisu razlikovali u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, nakon ponovljene primene se može zabeležiti povećanje ravnotežnog platoa koncentracije leka u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije u uslovima *in vitro* i na životinjama nisu pokazale kancerogeni ili mutageni potencijal fluoksetina.

Ispitivanja na odraslim životinjama

U studijama reproduktivne toksičnosti koje su bile sprovedene na dve generacije pacova, fluoksetin nije izazvao neželjene efekte na parenje ili fertilitet pacova, nije pokazao teratogenost i nije uticao na rast, razvoj i reproduktivni potencijal potomstva. Koncentracije unetog leka su bile približno ekvivalentne dozama fluoksetina od 1,5 mg/kg, 3,9 mg/kg i 9,7 mg/kg. Kod mužjaka miševa kojima je sa hranom, fluoksetin primenjivan svakodnevno tokom 3 meseca u dozi približno ekvivalentnoj 31 mg/kg, zabeleženo je smanjenje testisa i hipospermatogeneza. Međutim, ove doze premašuju maksimalne podnošljive doze (MTD), s obzirom da su zabeleženi značajni znaci toksičnosti.

Ispitivanja na mladuncima životinja

U juvenilnim toksikološkim studijama na CD pacovima u kojima je bila primenjena doza od 30 mg/kg/dan fluoksetin-hidroklorida u postnatalnom periodu od 21. do 90. dana, zabeležena je ireverzibilna testikularna degeneracija i nekroza, epididimalna epitelna vakuolizacija, nezrelost i neaktivnost ženskog reproduktivnog trakta i smanjena fertilitet. Kod mužjaka (10 do 30 mg/kg/dan) i ženki (30 mg/kg/dan) je zabeleženo kašnjenje u seksualnom sazrevanju. Značaj ovih nalaza kod ljudi je nepoznat. Kod pacova kojima je primenjivana doza od 30 mg/kg, zabeleženo je smanjene dužine femura u odnosu na kontrolnu grupu, kao i degeneracija skeletnih mišića, nekroza i regeneracija. Pri dozi od 10 mg/kg/dan, koncentracija leka i aktivnog metabolita u plazmi životinja je bio 0,8 do 8,8 puta (fluoksetin) i 3,6 do 23,2 puta (norfluoksetin) veći u odnosu na uobičajene koncentracije u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata. Pri dozi od 3 mg/kg/dan koncentracija leka i aktivnog metabolita u plazmi životinja je bio 0,04 do 0,5 puta (fluoksetin) i 0,3 do 2,1 puta (norfluoksetin) veći u odnosu na uobičajene koncentracije u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata.

Ispitivanja na mladuncima miševa su pokazala da inhibicija serotoniniskog transportera sprečava adekvatno stvaranje koštane mase. Ovaj nalaz podržava i klinički nalaz. Reverzibilnost ovog procesa nije utvrđena.

Druga studija na juvenilnim miševima (tretiranih u postnatalnom periodu od 4. do 21. dana) pokazala je da inhibicija serotoniniskih transportera ima dugotrajan efekt na ponašanje miševa. Nema podataka da li je ovaj efekat reverzibilan. Klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna, silikonizovana
Skrob, preželatinizovan
Magnezijum-stearat
Blue lack (E 132, C.I. 73015).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Al blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02661-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.05.2004.
Datum poslednje obnove dozvole: 09.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.