

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ Flunirin[®], 20 mg, kapsula, tvrda
INN: fluoksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula, tvrda sadrži: fluoksetina 20 mg
(u obliku fluoksetin-hidrohlorida)

Pomoćna supstanca: laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Tvrde, neprovidne želatinske kapsule N^o3; žutozelenog tela i maslinastozelene kape, punjene praškom skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

Epizode velike depresije.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj.

Bulimia nervosa: Flunirin je indikovao kao dopuna psihoterapiji u cilju smanjenja prekomernog unošenja i namerno izazvanog izbacivanja hrane.

Adolescenti i deca uzrasta 8 godina i starija:

Umerena do teška epizoda velike depresije, ukoliko pacijent ne reaguje na psihoterapiju posle 4-6 seansi. Antidepresivi se mogu primenjivati kod dece i adolescenata sa umerenom do teškom depresijom samo u kombinaciji sa psihoterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Epizode velike depresije

Odrasli i starije osobe: Preporučena dnevna doza iznosi 20 mg. Dozu treba proceniti i prilagoditi ukoliko je neophodno, u toku 3 do 4 nedelje od početka terapije i kasnije, ukoliko je klinički opravdano. 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 (videti odeljak 5.1). Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju određivanja najniže efektivne doze za svakog pacijenta.

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

Opsesivno - kompulzivni poremećaj

Odrasli i starije osobe: Preporučena dnevna doza iznosi 20 mg dnevno. 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 nema poboljšanja u toku 10 nedelja, neophodno je ponovo razmotriti primenu fluoksetina. Ukoliko je postignut dobar terapijski odgovor, lečenje se može nastaviti dozom koja je prilagođena za svakog pacijenta posebno. Obzirom da ne postoje sistematske studije o dužini terapije fluoksetinom, a opsesivno kompulzivni poremećaj predstavlja hronično oboljenje, racionalno je razmotriti nastavak lečenja i posle 10 nedelja kod pacijenata kod kojih je postignut dobar terapijski odgovor. Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju određivanja najniže efektivne doze za svakog pacijenta. Neophodna je periodična procena opravdanosti terapije. Neki kliničari predlažu istovremeno uvođenje bihejvioralne psihoterapije kod pacijenata kod kojih farmakoterapija ima uspeha. Dugotrajna efikasnost (duže od 24 nedelje) nije pokazana u terapiji opsesivno-kompulzivnih poremećaja.

Bulimia nervoza

Odrasli i starije osobe: Preporučena dnevna doza iznosi 60 mg dnevno. Dugotrajna efikasnost (duže od 3 meseca) nije pokazana u terapiji bulimije nervoze.

Sve indikacije

Preporučena doza se može povećavati ili smanjivati. Doze veće od 80 mg/dan nisu sistematski procenjivane.

Adolescenti i deca uzrasta 8 godina i starija (umerena do teška epizoda velike depresije)

Početak i sam tok terapije moraju biti pod nadzorom lekara specijaliste. Početna doza iznosi 10 mg dnevno u vidu odgovarajućeg farmaceutskog oblika. Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju određivanja najniže efektivne doze za svakog pacijenta.

Nakon 1 do 2 nedelje lečenja, doza se može povećati na 20 mg dnevno. Postoje minimalna iskustva iz kliničkih studija u kojima su primenjivane doze veće od 20 mg dnevno. Podaci o lečenju dužem od 9 nedelja su ograničeni.

Deca sa malom telesnom težinom: kod dece sa malom telesnom težinom se dostižu više koncentracije leka u plazmi, tako da se terapijski efekat može postići 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

Preporučuje se oprez u toku povećanja doze; uopšteno, dnevna doza ne treba da bude veća od 40 mg dnevno. Maksimalna preporučena doza iznosi 60 mg dnevno.

Oštećenje funkcije jetre

Niža doza ili ređa primena leka (npr. 20 mg svaki drugi dan) se mora razmotriti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 5.2) ili kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji potencijalno mogu stupiti u interakcije sa fluoksetinom (videti odeljak 4.5).

Simptomi obustave nakon prekida primene fluoksetina

Nagli prekid lečenja treba izbegavati. U toku prekida lečenja, dozu treba postepeno snižavati u periodu od najmanje 1-2 nedelje, da bi se smanjio rizik od nastanka simptoma obustave leka (videti odeljak 4.4 i 4.8). Ukoliko se pojave teško podnošljivi simptomi u toku smanjenja doze ili po prestanku terapije, može se razmotriti primena prethodno propisane doze. Nakon toga lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali postepeniije nego u prethodnom periodu.

Način primene

Za oralnu primenu.

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

Nakon prestanka terapije, aktivna supstanca leka se zadržava u organizmu nedeljama. Ovo treba uzeti u obzir pri započinjanju ili prekidu terapije.

Primena fluoksetina u dozama manjim od 20 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Flunirin 20 mg kapsule. Koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.

4.3. Kontraindikacije

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

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

Istovremena primena fluoksetina i metoprolola (u terapiji srčane insuficijencije je kontraindikovana (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 samo kod dece i adolescenata uzrasta 8 do 18 godina u terapiji umerenih do teških velikih depresivnih epizoda i ne bi trebalo koristiti u drugim indikacijama. Ukoliko se lečenje, zasnovano na kliničkoj potrebi, ipak započne, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Dodatno, postoje samo ograničeni podaci u vezi dugotrajnih efekata na bezbednost primene kod dece i adolescenata, uključujući dejstva na rast, seksualno sazrevanje i kognitivni, emotivni i bihevioralni razvoj (videti odeljak 5.3).

U toku jednog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 19 nedelja, zabeležen je usporen rast i smanjeno dobijanje u telesnoj težini kod dece i adolescenata koji su primali fluoksetin (videti odeljak 5.1). Nije ustanovljeno da li postoji uticaj na dostizanje normalne visine u odraslom dobu. Mogućnost odloženog puberteta se ne može isključiti (videti odeljak 5.3 i 4.8). Rast i razvoj u pubertetu (visina, telesna težina, razvoj po TANNER skali) treba da budu praćeni u toku i nakon lečenja fluoksetinom. Ukoliko dođe do zastoja u bilo kojoj od navedenih kategorija, neophodna je konsultacija sa pedijatrom.

U toku kliničkih ispitivanja kod dece, često su prijavljivane manija i hipomanija (videti odeljak 4.8). Zbog mogućnosti nastanka ovih stanja preporučuje se redovno praćenje. Neophodan je prekid terapije kod svakog pacijenta kod kojeg se javi manična faza .

Važno je da lekar koji je propisao lek pažljivo prodiskutuje korist i rizik lečenja sa detetom/mladom osobom i/ili njegovim roditeljima.

Suicid/suicidalne ideje ili kliničko pogoršanje

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

Druga psihijatrijska stanja za koje je indikovano fluoksetin takođe mogu biti udružena sa povećanim rizikom od nastanka događaja povezanih sa suicidom. Pored toga, ova stanja mogu da se jave istovremeno sa velikim depresivnim poremećajem. Mere opreza koje se primenjuju u lečenju pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem treba primeniti i u toku lečenja pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Poznato je da su pacijenti koji u istoriji bolesti imaju događaje vezane za suicid i pacijenti koji imaju značajan stepen suicidalnih ideacija pre početka terapije u povećanom riziku od razvoja suicidalnih misli i pokušaja samoubistva, i moraju biti pod strogim nadzorom tokom terapije. Meta analiza placebo kontrolisanih kliničkih studija primene antidepresivnih lekova kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je da postoji povećan rizik od razvoja suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina koji su primali antidepresive, u odnosu na pacijente koji su primali 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 staratelje) treba upozoriti da obrate pažnju na svako kliničko pogoršanje bolesti, pojavu suicidalnog ponašanja ili misli, i na neuobičajeno ponašanje; i da, koliko se pojave ovi simptomi, treba odmah da zatraže lekarsku pomoć.

Kardiovaskularni efekti

Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija, uključujući *torsades de pointes*, su zabeleženi tokom perioda postmarketinškog praćenja (videti odeljke 4.5, 4.8 i 4.9).

Fluoksetin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa kongenitalnim „long QT” sindromom, porodičnom istorijom produženog QT intervala ili drugim kliničkim stanjima koja mogu predisponirati nastanak aritmija (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili dekompenzovana srčana insuficijencija) ili kod povećane izloženosti fluoksetinu (npr. insuficijencija jetre).

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 monoaminoooksidaze (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 serotoninском 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. Stoga 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, kod pacijenata lečenih fluoksetinom je zabeležen serotoninski sindrom ili događaji slični neuroleptičkom malignom sindromu, posebno kada se fluoksetin primjenjuje istovremeno sa drugim serotonergičkim (između ostalih i sa L-triptofanom) i/ili neuroleptičkim lekovima (videti odeljak 4.5.). S obzirom da ta stanja mogu ugroziti život bolesnika, lečenje fluoksetinom se mora odmah prekinuti i započeti simptomatsko lečenje ako se primete karakteristični klasteri simptoma kao što su hipertermija, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema s mogućim brzim promenama vitalnih znakova, promene mentalnog statusa uključujući konfuziju, razdražljivost i izrazitu agitaciju, koja može napredovati do delirijuma i kome.

Manija

Neophodan je oprez pri primeni antidepresiva kod pacijenata sa manijom/hipomanijom u istoriji bolesti. Primenu fluoksetina, kao i drugih antidepresiva, treba prekinuti ukoliko pacijent uđe u maničnu fazu.

Krvarenje

Pri primeni SSRI prijavljeni su slučajevi poremećaja krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura. Ekhimoze su prijavljene kao redak događaj u toku terapije fluoksetinom. Druge hemoragijske manifestacije (npr. ginekološke hemoragije, gastrointestinalna i druga krvarenja na nivou kože i sluzokože) su retko prijavljivane. Neophodan je oprez kod pacijenata koji uzimaju SSRI, posebno ukoliko istovremeno primenjuju i oralne antikoagulanse, lekove koji utiču na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici, kao što su klozapin, fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, aspirin, nesteroidni antiinflamatorni lekovi) ili druge lekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, kao i kod pacijenata sa istorijom poremećaja krvarenja (videti odeljak 4.5).

Konvulzivni napadi

Konvulzivni napadi predstavljaju potencijalni rizik u toku primene antidepresiva. Stoga, kao i u slučaju drugih antidepresiva, fluoksetin treba pažljivo uvoditi u terapiju kod pacijenata sa istorijom konvulzija. Lečenje treba prekinuti kod svakog pacijenta kod koga se pojave konvulzivni napadi ili se poveća učestalost napada. Primenu fluoksetina treba izbegavati kod pacijenata sa nestabilnim konvulzivnim poremećajem /epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.5).

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Postoje retke prijave o produženih konvulzivnim napadima kod pacijenata koji dobijaju fluoksetin i elektrokonvulzivnu terapiju, pa se kod ovih pacijenata savetuje oprez.

Tamoksifen

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

Akatizija/psihomotorni nemir

Primena fluoksetina je povezana 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 pacijentima kod kojih se pojave ovi simptomi može biti štetno.

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, lečenje sa SSRI može uticati na kontrolu glikemije. Tokom terapije fluoksetinom može doći do pojave hipoglikemije, a po prestanku terapije do hiperglikemije. Može biti neophodno prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Funkcija jetre/bubrega

Fluoksetin se ekstenzivno metaboliše u jetri i izlučuje putem bubrega. Kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije jetre se preporučuje primena manje doze (npr. primena leka svakog drugog dana). U slučaju primene fluoksetina u dozi od 20 mg/dan tokom 2 meseca, kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 10 ml/min), koji su na dijalizi, nije bilo razlike u koncentraciji fluoksetina ili norfluoksetina u plazmi, u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Osip i alergijske reakcije

Prijavljeni su osip, anafilaktoidne reakcije i progresivne sistemske reakcije, ponekad ozbiljne (koje mogu zahvatiti kožu, bubrege, jetru ili pluća). Nakon pojave osipa ili drugih alergijskih reakcija koje se ne mogu objasniti nekim drugim uzrokom, treba prekinuti primenu fluoksetina.

Gubitak telesne težine

U toku primene fluoksetina, može doći do gubitka telesne težine koji je obično srazmeran početnoj telesnoj težini.

Simptomi obustave primene inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina

Simptomi obustave nakon prekida lečenja su česti, naročito u slučaju naglog prekida terapije (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama, neželjena dejstva nakon 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 nastanka 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 po intenzitetu; međutim kod nekih pacijenata mogu da budu teški i jaki. Obično se javljaju u toku prvih nekoliko dana nakon prestanka lečenja. Ovi simptomi obično prestaju sami od sebe u toku 2 nedelje, iako kod nekih pacijenata mogu biti produženi (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 odeljak 4.2).

Midrijaza

Kod primene fluoksetina je prijavljena midrijaza. Zato je potreban oprez kod propisivanja fluoksetina pacijentima sa povišenim intraokularnim pritiskom ili onih sa rizikom od pojave glaukoma uskog ugla.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima netolerancije na galaktozu, deficijencije Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze, ne treba da koriste ovaj lek.

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 farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije (npr. kada se umesto fluoksetina uvodi neki drugi antidepresiv).

Kontraindikovane kombinacije

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (npr. iproniazid)

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

Ovi slučajevi su se manifestovali simptomima sličnim serotoninском sindromu (koji može da liči ili da bude dijagnostikovан 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 koje 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 serotoninског sindroma uključujući dijareju, tahikardiju, znojenje, tremor, konfuziju ili komu. Ako se istovremena primena ovih aktivnih supstanci sa fluoksetinom ne može izbeći, potrebno je klinički nadzirati pacijenta, 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 u toku primene:

Fenitoin

Zabeležene su promene u koncentracijama fenitoina u krvi kada se primenjuje istovremeno sa fluoksetinom. U nekim slučajevima su se javili simptomi toksičnosti. Neophodno je razmotriti konzervativnu šemu titiranja leka koji se istovremeno primenjuje i pratiti kliničko stanje pacijenta.

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

Zabeleženi su slučajevi blažeg oblika serotoninskog 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

Farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija fluoksetina i drugih lekova koji produžavaju QT interval nisu sprovedena. Ne može se isključiti aditivni efekat fluoksetina i tih lekova. Stoga se istovremena primena fluoksetina sa lekovima koji produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA i III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimoqid, haloperidol), triciklički antidepresivi, određeni antimikrobni lekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin), antimalarici, naročito halofantrin, određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin), mora sprovesti uz oprez (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. triciklički 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, triciklični antidepresivi i risperidon, može dovesti do interakcija. Primenu ovih lekova treba započeti 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 anomalija, udruženih sa primenom fluoksetina u toku prvog trimestra trudnoće. Mehanizam njihovog nastanka je nepoznat. Svi dostupni podaci ukazuju da rizik od nastanka kardiovaskularnih anomalija kod novorođenčadi majki izloženih fluoksetinu, iznosi 2/100 (2%), u poređenju sa očekivanim rizikom pojave ovog defekta u opštoj populaciji koji iznosi približno 1/100.

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI u trudnoći, naročito 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 slučajaja PPHN na 1 000 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 uspavlivanju. Ovi simptomi mogu nastati zbog setotoninergičkih 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).

Dojenje

Fluoksetin i njegov metabolit, norfluoksetin, izlučuju se u majčino mleko. Neželjeni događaji su prijavljeni kod odojčadi. Ukoliko je lečenje fluoksetinom neophodno, treba razmotriti prekid dojenja. Međutim, ukoliko se nastavi s dojenjem, treba propisati najmanju efektivnu dozu fluoksetina.

Fertilitet

Podaci koji su dobijeni u eksperimentima na životinjama ukazuju da fluoksetin može uticati na kvalitet sperme (videti odeljak 5.3).

Prijavljeni slučajevi kod ljudi pokazuju da je efekat nekih SSRI na kvalitet sperme reverzibilan.

Do sada nije pokazan 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 nije pokazano da fluoksetin utiče na psihomotorne sposobnosti kod zdravih dobrovoljaca, svaka psihoaktivna supstanca može smanjiti sposobnost rasuđivanja ili veštinu upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

Pacijente treba savetovati da izbegavaju upravljanje vozilom ili rukovanje opasnim mašinama sve dok se u potpunosti 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. Intezitet i učestalost javljanja 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 spontanijh prijava.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tabela 1.

Veoma često	Često	Povremeno	Retko
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
			Trombocitopenija
			Neutropenija
			Leukocitopenija
<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>Psihijatrijski poremećaji</i>			
Nesanica ²	Anksioznost Nervoza Nemir Napetost Smanjen libido ³ Poremećaj spavanja Abnormalni snovi ⁴	Depersonalizacija Pojačano raspoloženje Euforično raspoloženje Neuobičajene misli Poremećaji orgazma ⁵ Bruksizam Suicidalne ideje i ponašanje ⁶	Hipomanija Manija Halucinacije Agitiranost Panični napadi Konfuzija Mucanje Agresivnost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
Glavobolja	Poremećaj pažnje Vrtoglavica Dizgeuzija Letargija Pospanost ⁷ Tremor	Psihomotorna hiperaktivnost Diskinezija Ataksija Poremećaj ravnoteže Mioklonus Poremećaj pamćenja	Konvulzije Akatizija Bukoglosalni sindrom Serotoninski sindrom
<i>Poremećaji oka</i>			
	Zamagljen vid	Midrijaza	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
		Tinitus	
<i>Kardiološki poremećaji</i>			
	Palpitacije Produženje QT intervala (QTcF \geq 450 msec) ⁸		Ventrikularna aritmija uključujući <i>torsades de pointes</i>
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
	Flushing ⁹	Hipotenzija	Vaskulitis

			Vazodilatacija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
	Zevanje	Dispneja Epistaksa	Faringitis Pulmonalni poremećaji (inflamatorni procesi različite histopatologije i/ili fibroza) ¹⁰
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
Dijareja	Povraćanje	Disfagija	Bol u jednjaku
Mučnina	Dispepsija Suva usta	Gastrointestinalno krvarenje ¹¹	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			
			Idiosinkratski hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
	Osip ¹² Urtikarija Pruritus Hiperhidroza	Alopecija Povećana sklonost ka nastanku modrica Hladan znoj	Angioedem Ekhimoza Fotosenzitivna reakcija Purpura <i>Erythema multiforme</i> Stevens-Johnson-ov sindrom Toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom)
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva</i>			
	Artralgija	Mišićni grčevi	Mialgija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			
	Učestalo mokrenje ¹³	Dizurija	Urinarna retencija Poremećaj mokrenja
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			
	Ginekološko krvarenje ¹⁴ Erektilna disfunkcija Poremećaj ejakulacije ¹⁵	Seksualna disfunkcija	Galaktoreja Hiperprolaktinemija Priijapizam
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			
Umor ¹⁶	Osećaj nervoze	Malaksalost	Krvarenje iz sluzokože

	Jeza	Neuobičajen osećaj Osećaj hladnoće Osećaj toplote	
<i>Ispitivanja</i>			
	Smanjenje telesne težine	Povišene vrednosti transaminaza Povišene vrednosti gama-glutamiltransferaze	

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 nalete vrućine

¹⁰ uključujući atelektazu, intersticijalnu bolest pluća, pneumonitis

¹¹ uključujući najčešće krvarenje iz desni, hematemezu, hematoheziju, 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 uterusu, krvarenje iz vagine

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

¹⁶ uključujući asteniju

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).

Prelomi kostiju: rezultati epidemioloških studija, koje su sprovedene kod pacijenata od 50 godina ili starijih, su ukazali na povećan rizik od preloma kostiju kod pacijenata lečenih SSRI i tricikličnim antidepressivima. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Simptomi obustave nakon prekida lečenja fluoksetinom: Prekid primene fluoksetina često dovodi do nastanka simptoma obustave leka. 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 po intenzitetu i prolaze sami od sebe; međutim kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili produženog trajanja (videti odeljak 4.4). Zbog toga se preporučuje postepeno isključivanje leka iz terapije, kada lečenje fluoksetinom više nije potrebno (videti odeljke 4.2 i 4.4).

d. Pedijatrijska populacija (videti odeljke 4.4 i 5.1)

Neželjena dejstva zabežena 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 na pedijatrijskoj populaciji (n=610).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima često je primećeno suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli), hostilnost (bes, razdražljivost, agresija, agitiranost, preterana aktivnost), manične reakcije, uključujući maniju i hipomaniju (bez prethodno zabeleženih epizoda kod tih pacijenata) i epistaksa, i bilo je češće kod dece i adolescenata koji su primali antidepresive u poređenju sa onima koji su primali placebo.

Takođe, zabeleženi su izolovani slučajevi zastoja u rastu u toku kliničkih studija (videti odeljak 5.1).

U pedijatrijskim kliničkim studijama lečenje fluoksetinom je bilo povezano sa padom koncentracije alkalne fosfataze.

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 blag tok. Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, konvulzivne napade, kardiovaskularne poremećaje počevši od asimptomatskih aritmija (uključujući nodalni ritam i ventrikularne aritmije) ili promena na EKG-u koje pokazuju prolongaciju QT intervala do srčanog zastoja (uključujući veoma retke slučajeve Torsade de Pointes), poremećaj funkcije pluća i znake promene stanja CNS-a od ekscitacije do kome. Smrtni slučajevi zbog predoziranja fluoksetinom su izuzetno retki.

Terapija

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

Od forsirane diureze, dijalize, hemoperfuzije i promene krvi transfuzijom uglavnom nema mnogo koristi. Aktivni ugalj, koji se može primeniti sa sorbitolom, može biti jednako ili više efikasan od forsiranog 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: Psihoanaleptici, Antidepresivi, Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina

ATC šifra: N06AB03

Mehanizam dejstva

Fluoksetin je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina, i to je verovatno njegov glavni mehanizam dejstva. Fluoksetin praktično nema afinitet za druge receptore kao što su α_1 -, α_2 -, β -adrenergički, serotoninergički, dopaminergički, H1 histaminski, muskarinski i GABA receptori.

Klinička efikasnost i bezbednost

Epizode velike depresije: kod pacijenata sa epizodama velike depresije su sprovedene kliničke studije u kojima je ispitivan fluoksetin u poređenju sa placebom i aktivnom kontrolom. Fluoksetin se pokazao kao značajno efikasniji od placeba, što je izmereno na Hamiltonovoj skali za procenu depresije (HAM-D). U ovim studijama, fluoksetin je imao značajno veću stopu 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 velikim depresivnim epizodama, kriva doza-odgovor je ravna, što ukazuje da upotreba većih doza od preporučenih ne doprinosi većoj efikasnosti. Ipak, iz kliničkog iskustva je poznato da titriranje doze može biti od koristi za neke pacijente.

Opsesivno kompulzivni poremećaj: u kratkotrajnim studijama (kraćim od 24 nedelje) je pokazano da je fluoksetin značajno efikasniji od placeba. Terapijski efekat je postignut dozom od 20 mg/ dan, međutim, veće doze (40 mg/ dan ili 60 mg/ dan) su imale i veći stepen terapijskog odgovora. U dugotrajnim studijama (tri kratkotrajne studije sa produženom fazom i studija prevencije relapsa), efikasnost nije pokazana.

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 smanjenju preteranog unosa hrane i izazvanog pražnjenja želuca i creva. Međutim, iz ovih studija se ne može izvući 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 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

Epizode velike depresije: U populaciji adolescenata i dece starije od 8 godina, sprovedene su placebo kontrolisane studije. Fluoksetin u dozi od 20 mg je bio značajno efikasniji u odnosu na placebo u dve kratkotrajne pilot studije, što je izmereno kao smanjenje ukupnog skora na CDRS-R (Childhood Depression Rating Scale-Revised) i CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) skali. U obe studije pacijenti su ispunjavali kriterijume za umerene do teške velike depresivne epizode (DSM-III ili DSM-IV) u toku tri različite evaluacije od strane dečijeg psihijatra. Efikasnost fluoksetina u toku kliničkih studija može zavistiti od uključivanja određene populacije pacijenata (oni koji se nisu spontano oporavili u toku 3-5 nedelje lečenja i čija je depresija perzistirala uprkos pojačanoj pažnji). Postoje samo ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti primene u trajanju dužem od 9 nedelja. Uopšteno, efikasnost fluoksetina je bila umerena. Klinički odgovor (primarni ishod, definisan kao sniženje skora na CDRS-R skali za 30 %) je bio statistički značajno veći u jednoj od dve pilot 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 skora na CDRS-R skali od početne izmerene do ciljane vrednosti su bile 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 odeljke 4.4 i 4.8: U toku jednog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 19 nedelja, deca koja su primala fluoksetin dobijala su u proseku 1,1 cm manje na visini ($p = 0,004$) i 1,1 kg manje na težini ($p = 0,008$) u odnosu na decu koja su primala placebo.

U retrospektivnoj kontrolisanoj opservacionoj studiji s medijanom od 1,8 godina izloženosti fluoksetinu, pedijatrijski pacijenti lečeni fluoksetinom nisu pokazivali razlike u odnosu na očekivani rast u visinu u odnosu na nelečene (0,0 cm, $p=09673$).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Distribucija: fluoksetin se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (95 %) i široko se distribuira (volumen distribucije iznosi 20-40 L/ kg). Ravnotežne koncentracije se postižu posle nekoliko nedelja primene. Ravnotežne koncentracije posle dugotrajne primene su slične onim posle 4 do 5 nedelja primene.

Metabolizam: fluoksetin ima nelinearan farmakokinetički profil sa efektom prvog prolaza kroz jetru. Maksimalna koncentracija leka u plazmi se dostiže 6-8 sati nakon primene. Fluoksetin se intenzivno metaboliše putem polimorfnog enzimskog sistema CYP2D6. Primarno se metaboliše u jetri procesom desmetilacije, do aktivnog metabolita norfluoksetina (desmetilfluoksetina).

Eliminacija: poluvreme eliminacije fluoksetina iznosi 4-6 dana, a norfluoksetina 4-16 dana. Ovako duga poluvremena eliminacije su odgovorna za prisustvo leka u krvi 5-6 nedelja nakon prekida lečenja. Fluoksetin se uglavnom (oko 60 %) izlučuje putem bubrega. Fluoksetin se izlučuje u majčino mleko.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe: Farmakokinetički parametri nisu promenjeni kod starijih zdravih osoba u odnosu na mlade osobe.

Deca i adolescenti: Srednja koncentracija fluoksetina kod dece je približno 2 puta veća od koncentracije zabeležene kod adolescenata, a srednja koncentracija norfluoksetina je 1,5 puta veća. Ravnotežne koncentracije zavise od telesne mase deteta i veće su kod dece sa malom telesnom masom (videti odeljak 4.2). Kao i kod odraslih, fluoksetin i norfluoksetin se opsežno akumuliraju nakon ponovljenih oralnih doza. Ravnotežne koncentracije se dostižu nakon 3-4 nedelje svakodnevnog uzimanja.

Hepatička insuficijencija: u slučaju insuficijencije jetre (alkoholna ciroza) poluvreme eliminacije fluoksetina i norfluoksetina se produžava na 7-12 dana. Treba razmotriti primenu niže doze ili ređe doziranje.

Renalna insuficijencija: posle primene pojedinačne doze fluoksetina kod pacijenata sa blagom, umerenom ili potpunom (anurija) renalnom insuficijencijom, farmakokinetički parametri nisu promenjeni u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, posle ponovljene primene je zabeleženo povećanje ravnotežnog platoa koncentracije leka u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema podataka o kancerogenosti ili mutagenosti iz in vitro ili studija na životinjama.

Ispitivanja na odraslim životinjama

U studijama reproduktivne toksičnosti koje su bile sprovedene na dve generacije pacova, fluoksetin nije izazvao neželjene efekte na parenje ili plodnost pacova, nije pokazao teratogenost i nije uticao na rast, razvoj i reproduktivne parametre kod potomstva. Koncentracije ishranom unetog leka približno su bile ekvivalentne dozama fluoksetina od 1,5, 3,9, i 9,7 mg/kg telesne mase.

Kod mužjaka miševa kojima je fluoksetin davan svakodnevno tokom 3 meseca uz hranu u dozi približno ekvivalentnoj 31 mg/kg, zabeleženo je smanjenje testisa i hipospermatogeneza. Međutim, ove doze premašuju maksimalne podnošljive doze, s obzirom da su zabeleženi značajni znaci toksičnosti.

Ispitivanja na mladim životinjama

U juvenilnim toksikološkim studijama na CD pacovima, kojima je primenjena doza od 30 mg/kg/dan fluoksetin hidrohlorida 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 fertilitnost. 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. Pacovi, koji su dobijali 30 mg/kg, su imali i smanjenu dužinu femura u odnosu na kontrolnu grupu, kao i degeneraciju skeletnih mišića, nekrozu i regeneraciju. Pri dozi od 10 mg/kg/dan, nivo leka i aktivnog metabolita u plazmi kod životinja je bio 0,8 do 8,8 puta (fluoksetin) i 3,6 do 23,2 puta (norfluoksetin) veći u odnosu na uobičajeni nivo u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata. Pri dozi od 3 mg/kg/dan nivo leka i aktivnog metabolita u plazmi kod životinja su bili 0,04 do 0,5 puta (fluoksetin) i 0,3 do 2,1 puta (norfluoksetin) veći u odnosu na uobičajeni nivo u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata.

Ispitivanja na mladuncima miševa su pokazala da inhibicija transportera serotonina sprečava stvaranje koštane mase. Ovaj nalaz podržavaju i klinički nalazi. Reverzibilnost ovog procesa nije utvrđena.

Druga studija na mladuncima miševa (tretiranih u postnatalnom periodu od 4 do 21 dana) je pokazala da inhibicija serotoninskih transportera ima dugotrajan efekat na ponašanje miševa. Nema informacija o tome da li je ovaj efekat reverzibilan. Klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
krospovidon;
magnezijum-stearat.

Telo kapsule:

želatin;
gvožđe(III)-oksid, žuti
gvožđe(III)-oksid, crni
titan-dioksid;
Boja Indigo karmin;
prečišćena voda;

Kapa kapsule:

želatin;
gvožđe(III)-oksid, žuti
gvožđe(III)-oksid, crni
titan-dioksid;
Boja Indigo karmin;

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od Alu/PVC trake i tvrde PVC/PVdC. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 30 kapsula, tvrdih) i Uputstvom 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

GALENKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd,

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

Broj prve dozvole: 03-6202/1
Broj poslednje obnove dozvole:515-01-03632-17-001

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

Datum prve dozvole: 13.11.1991.
Datum poslednje obnove dozvole:12.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2018.