

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Flunirin<sup>®</sup>, 20 mg, kapsule, tvrde

INN: fluoksetin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna 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°3, žuto-zelenog 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: Lek 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). Prilagođavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju određivanja najmanje 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. S obzirom na to da ne postoje sistematske studije o trajanju 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. Prilagođavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju određivanja najmanje 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. Prilagođavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju određivanja najmanje 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 trajanju lečenja od preko 9 nedelja su ograničeni.

*Deca sa malom telesnom masom:* kod dece sa malom telesnom masom se dostižu veće koncentracije leka u plazmi, tako da se terapijski efekat može postići sa manjim dozama (videti odeljak 5.2).

Kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih je postignut odgovarajući 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***

Manja doza ili ređa primena leka (npr. 20 mg svaki drugi dan) se mora razmotriti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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 smanjivati 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 postepenije 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 lekom Flunirin, 20 mg, kapsule. Koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na fluoksetin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

Kontraindikovana je istovremena primena fluoksetina i metoprolola (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 8 do 18 godina samo u terapiji umerenih do teških velikih depresivnih epizoda i ne treba 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 dejstva na rast, polno sazrevanje, kognitivni, emotivni i bihevioralni razvoj (videti odeljak 5.3).

U toku jednog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 19 nedelja, kod dece i adolescenata lečenih fluoksetinom primećen je usporen rast i dobijanje u telesnoj masi (videti odeljak 5.1). Nije ustanovljeno da li postoji uticaj na dostizanje normalne visine u odrasloj dobi. Mogućnost odloženog puberteta se ne može isključiti (videti odeljke 5.3 i 4.8). Rast i razvoj u pubertetu (visina, telesna masa, razvoj po *Tanner* skali) treba pratiti 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 fluoksetinom kod svakog pacijenta kod kog se jave rani simptomi manije.

Važno je da lekar koji propisuje lek pažljivo prodiskutuje o odnosu koristi i rizika 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 prvih nekoliko 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 epizodom velikom depresije. Mere opreza koje se primenjuju u lečenju pacijenata sa epizodama velikom depresije 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 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.

Pažljivo praćenje pacijenata, posebno onih sa povećanim rizikom, neophodno je u toku lečenja, naročito na početku terapije 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 neuobičajeno ponašanje, kao i da, koliko se pojave ovi simptomi, odmah 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 oprezo primenjivati 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. hipokalemija, hipomagnezija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili dekompenzovana srčana insuficijencija) ili 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 *torsades 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 monoaminooksidaze (npr. fenelzin)*

Prijavljeni su slučajevi teških reakcija, ponekad i sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali SSRI (selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina) 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, poremećaje autonomnog nervnog sistema sa mogućim brzim promenama vitalnih znakova, promene mentalnog statusa uključujući konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitaciju, koje mogu napredovati do delirijuma i kome.

Zbog toga je kontraindikovana istovremena primena fluoksetina i ireverzibilnih, neselektivnih inhibitora MAO (videti odeljak 4.3.). S obzirom na to 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 primjenjivao istovremeno sa drugim serotonergičkim (između ostalih i sa L-triptofanom) i/ili neuroleptičkim lekovima (videti odeljak 4.5.). S obzirom na to da ta stanja mogu ugroziti život pacijenta, terapija fluoksetinom se mora odmah prekinuti i započeti simptomatsko lečenje ako se primete karakteristični simptomi i znaci kao što su hipertermija, promene mentalnog statusa uključujući konfuziju, razdražljivost i izrazitu agitaciju, koje mogu napredovati do delirijuma i kome.

#### *Manija*

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

#### *Krvarenje*

Pri primeni SSRI prijavljeni su slučajevi krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura. Ekhimoze su prijavljene kao povremena neželjena dejstva u toku terapije fluoksetinom. Druge hemoragijske manifestacije (npr. ginekološke hemoragije, gastrointestinalna i druga krvarenja na koži i sluzokožama) su retko prijavljivane. SSRI i SNRI (inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina) mogu povećati rizik od nastanka postporodajne hemoragije (videti odeljke 4.6 i 4.8). 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 poremećajima krvarenja u anamnezi (videti odeljak 4.5).

#### *Epileptični napadi*

Tokom primene antidepresiva, postoji rizik od pojave epileptičnih napada. Zbog toga, kao i u slučaju drugih antidepresiva, fluoksetin treba pažljivo uvoditi u terapiju kod pacijenata sa epileptičnim napadima u anamnezi. Terapiju treba prekinuti kod svakog pacijenta kod koga se pojave epileptični napadi ili ukoliko dođe do njihove veće učestalosti. Primenu fluoksetina treba izbegavati kod pacijenata sa konvulzivnim poremećajem/nestabilnom epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo pratiti (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, može smanjiti koncentraciju endoksifena, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Zbog toga, 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 jave 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 u velikom obimu 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). Prilikom primene fluoksetina u dozi od 20 mg/dan tokom 2 meseca, kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (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 očuvanom funkcijom bubrega.

#### *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, primenu fluoksetina treba prekinuti.

#### *Gubitak telesne mase*

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

#### *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, u grupi koja je primala fluoksetin i grupi koja je primala placebo. Ova neželjena dejstva su se javila u težem obliku kod 17% pacijenata u grupi koja je primala fluoksetin, odnosno 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 su prijavljene sledeće reakcije: vrtoglavica, senzorni

poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Ovi simptomi su uglavnom blagog do umerenog intenziteta, ali kod nekih pacijenata mogu da budu ozbiljni. Obično se javljaju u toku prvih nekoliko dana nakon prestanka lečenja. Obično prestaju 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 odeljak 4.2, deo *Simptomi obustave nakon prekida primene fluoksetina*).

#### *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 pojave glaukoma uskog ugla.

#### *Poremećaj seksualne funkcije*

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

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti 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 monoamino oksidaze (npr. fenelzin)*

Prijavljeni su slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali SSRI i ireverzibilne, neselektivne inhibitore monoamino oksidaze (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, poremećaje autonomnog nervnog sistema sa mogućim brzim promenama vitalnih znakova, promene mentalnog statusa uključujući konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitiranost, koji mogu napredovati do delirijuma i kome.

Zbog toga je kontraindikovana istovremena primena fluoksetina i ireverzibilnih, neselektivnih inhibitora MAO (videti odeljak 4.3). S obzirom na to 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. Takođe, mora proći najmanje 5 nedelja nakon završetka lečenja fluoksetinom pre započinjanja terapije 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 najaktivnijih metabolita tamoksifena, endoksifena, u plazmi bila smanjena 65-75%. U nekim studijama je pokazana smanjena efikasnost tamoksifena, tokom istovremene primene sa antidepresivima iz grupe 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 niti 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 serotoniniskog sindroma, uključujući dijareju, tahikardiju, znojenje, tremor, konfuziju ili komu. Ako se istovremena primena ovih aktivnih supstanci sa fluoksetinom ne može izbeći, potrebno je kliničko praćenje pacijenta, a ove lekove istovremeno treba uvesti u terapiju u najmanjoj preporučenoj dozi (videti odeljak 4.4).

#### *Mekvitazin*

Rizik od neželjenih dejstava mekvitazina (kao što je produženje QT intervala) može biti povećan, jer fluoksetin može inhibirati njegov metabolizam.

#### *Kombinacije koje zahtevaju oprez u toku primene*

##### *Fenitoin*

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

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

Zabeleženi su slučajevi blažeg oblika serotoniniskog sindroma kada su se SSRI primenjivali sa lekovima koji takođe imaju serotonergičko dejstvo. Zbog toga ove lekove sa fluoksetinom treba primenjivati uz oprez i pažljivo i učestalo kliničko praćenje (videti odeljak 4.4).

##### *Produženje QT intervala*

Nisu sprovedena farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija fluoksetina i drugih lekova koji produžavaju QT interval. Ne može se isključiti kumulativni efekat fluoksetina i tih lekova. Zato je potreban oprez pri istovremenoj primeni 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 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 kliničko praćenje pacijenta i često merenje INR-a tokom primene oralnih antikoagulanasa. Može biti potrebno prilagoditi dozu ovih lekova 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 tokom primene u kombinaciji sa ciproheptadinom.

##### *Lekovi koji uzrokuju hiponatrijemiju*

Hiponatremija je neželjeno dejstvo fluoksetina. Primena u kombinaciji sa drugim lekovima koji uzrokuju hiponatremiju (npr. diuretici, dezmpresin, karbamazepin i okskarbazepin) može dovesti do povećanog rizika (videti odeljak 4.8).

### *Lekovi koji smanjuju prag za nastanak epileptičnih napada*

Epileptični napadi su neželjeno dejstvo fluoksetina. Primena fluoksetina u kombinaciji sa drugim lekovima koji smanjuju prag za nastanak epileptičnih napada (npr. triciklički antidepresivi, SSRI, fenotiazini, butirofenoni, meflokin, hlorokin, bupropion, tramadol) može dovesti do povećanog 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 metabolišu posredstvom ovog sistema enzima, 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 najmanju 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 kardiovaskularnih malformacija povezanih sa primenom fluoksetina tokom prvog trimestra trudnoće. Nije poznat mehanizam njihovog nastanka. Svi dostupni podaci ukazuju da rizik od nastanka kardiovaskularnih anomalija kod novorođenčadi majki izloženih fluoksetinu, iznosi približno 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 kod novorođenčadi (engl. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Zabeleženi rizik iznosi približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji, ovaj rizik iznosi 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

Podaci iz opservacionih studija ukazuju na povećan rizik (manje od 2 puta) od postporođajne hemoragije nakon izlaganja lekovima iz grupe SSRI/SNRI unutar mesec dana do porođaja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

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 na to da su prijavljeni sledeći neželjenih dejstava kod novorođenčadi: iritabilnost, tremor, hipotonija, dugotrajan plač, teškoće pri sisanju i uspavlivanju. Ovi simptomi mogu nastati zbog serotonergičkih 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. Prijavljeni su neželjeni događaji kod odojčadi. Ukoliko je lečenje fluoksetinom neophodno, treba razmotriti prekid dojenja. Međutim, ukoliko se nastavi s dojenjem, treba propisati najmanju efektivnu dozu fluoksetina.

### *Plodnost*

Podaci iz eksperimenata na životinjama ukazuju da fluoksetin može uticati na kvalitet sperme (videti odeljak 5.3).

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

Do sada nije pokazan uticaj na plodnost kod ljudi.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Fluoksetin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Iako je pokazano da fluoksetin ne deluje na psihomotorne sposobnosti kod zdravih dobrovoljaca, svaka psihoaktivna supstanca može smanjiti sposobnost rasuđivanja ili veštinu upravljanja vozilom ili 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 prijavljena neželjena dejstva kod pacijenata lečenih fluoksetinom su glavobolja, mučnina, nesanica, umor i dijareja. Intezitet 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 tabeli u nastavku teksta 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 prijavi.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>				
			Trombocitopenija Neutropenija Leukocitopenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				
			Anafilaktička reakcija Serumska bolest	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
			Neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>				
	Smanjen apetit <sup>1</sup>		Hiponatremija	
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>				
Nesanica <sup>2</sup>	Anksioznost Nervoza Nemir Napetost Smanjen libido <sup>3</sup> Poremećaj spavanja Neuobičajeni snovi <sup>4</sup>	Depersonalizacija Pojačano raspoloženje Euforično raspoloženje Neuobičajene misli Poremećaji orgazma <sup>5</sup> Bruksizam Suicidalne ideje i ponašanje <sup>6</sup>	Hipomanija Manija Halucinacije Agitiranost Panični napadi Konfuzija Mucanje Agresivnost	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
Glavobolja	Poremećaj pažnje Vrtoglavica Dizgeuzija Letargija Pospanost <sup>7</sup>	Psihomotorna hiperaktivnost Diskinezija Ataksija Poremećaj ravnoteže	Konvulzije Akatizija Bukoglosalni sindrom Serotoniniski sindrom	

	Tremor	Mioklonus Poremećaj pamćenja		
<i>Poremećaji oka</i>				
	Zamagljen vid	Midrijaza		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
		Tinitus		
<i>Kardiološki poremećaji</i>				
	Palpitacije Produženje QT intervala na EKG-u (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Ventrikularne aritmije, uključujući <i>torsades de pointes</i>	
<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Naleti crvenila <sup>9</sup>	Hipotenzija	Vaskulitis Vazodilatacija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				
	Zevanje	Dispneja Epistaksa	Faringitis Pulmonalni poremećaji (inflamatorni procesi različite histopatologije i/ili fibroza) <sup>10</sup>	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
Dijareja Mučnina	Povraćanje Dispepsija Suva usta	Disfagija Gastrointestinalno krvarenje <sup>11</sup>	Bol u jednjaku	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				
			Idiosinkratski hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	Osip <sup>12</sup> Urtikarija Pruritus Hiperhidroza	Alopecija Povećana sklonost ka nastanku modrica Hladan znoj	Angioedem Ekhimoza Fotosenzitivna reakcija Purpura <i>Erythema multiforme</i> <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom Toksična epidermalna nekroliza ( <i>Lyell-ov</i> sindrom)	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>				
	Artralgija	Grčevi mišića	Mialgija	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				
	Učestalo mokrenje <sup>13</sup>	Dizurija	Retencija urina Poremećaj mokrenja	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				

	Ginekološko krvarenje <sup>14</sup> Poremećaj erektilne funkcije Poremećaj ejakulacije <sup>15</sup>	Poremećaj seksualne funkcije <sup>16</sup>	Galaktoreja Hiperprolaktinemija Priapizam	Postpartalno krvarenje <sup>17</sup>
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>				
Umor <sup>18</sup>	Osećaj nervoze Jeza	Malaksalost Neuobičajen osećaj Osećaj hladnoće Osećaj toplote	Krvarenje iz sluzokože	
<i>Ispitivanja</i>				
	Smanjenje telesne mase	Povećane vrednosti transaminaza Povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze		

<sup>1</sup> uključujući anoreksiju

<sup>2</sup> uključujući rano jutarnje buđenje, početnu nesanicu, nesanicu tokom noći

<sup>3</sup> uključujući gubitak libida

<sup>4</sup> uključujući noćne more

<sup>5</sup> uključujući anorgazmiju

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> uključujući hipersomniju, sedaciju

<sup>8</sup> na osnovu merenja EKG-a u kliničkim ispitivanjima

<sup>9</sup> uključujući nalete vrućine

<sup>10</sup> uključujući atelektazu, intersticijalnu bolest pluća, pneumoniju

<sup>11</sup> najčešće uključuje krvarenje gingive, hematemezu, hematoheziju, krvarenje iz rektuma, hemoragičnu dijareju, melenu i krvarenje iz ulkusa želuca

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> uključujući polakiuriju

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

<sup>15</sup> uključujući izostanak ejakulacije, poremećaj ejakulacije, prevremenu ejakulaciju, odloženu ejakulaciju, retrogradnu ejakulaciju

<sup>16</sup> ponekad može perzistirati nakon prekida terapije

<sup>17</sup> ova neželjena reakcija je prijavljena za SSRI i SNRI (videti odeljke 4.4 i 4.6)

<sup>18</sup> uključujući asteniju

### c. Opis odabranih neželjenih reakcija

*Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje:* Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja ili suicidalnog ponašanja tokom 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. Nije poznat mehanizam koji dovodi do ovog rizika.

*Simptomi obustave nakon prekida lečenja fluoksetinom:* Prekid primene fluoksetina često dovodi do nastanka simptoma obustave leka. Najčešće prijavljene 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. Ovi simptomi su uglavnom blagog do umerenog intenziteta i prolaze sami od sebe, ali kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili produženog trajanja (videti odeljak 4.4). Zbog toga se preporučuje postepeno smanjenje doze leka, 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 teksta. Učestalost ovih događaja se bazira na podacima iz kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji (n=610).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima često je zabeleženo suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli), neprijateljsko ponašanje (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 antidepressive u poređenju sa onima koji su primali placebo.

Izolovani slučajevi usporenog rasta su takođe prijavljeni u kliničkim studijama (videti odeljak 5.1).

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

Izolovani slučajevi neželjenih događaja koji ukazuju na potencijalno odlaganje seksualnog sazrevanja ili poremećaja seksualne funkcije su prijavljeni tokom 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi

Slučajevi predoziranja fluoksetinom obično imaju blag tok. Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, epileptične napade, kardiovaskularne poremećaje od asimptomatskih aritmija (uključujući nodalni ritam i ventrikularne aritmije) ili promena na EKG-u koje pokazuju produženje QT intervala do srčanog zastoja (uključujući veoma retke slučajeve *torsades de pointes*), poremećaj funkcije pluća i poremećaje CNS-a od uznemirenosti do kome. Smrtni slučajevi usled 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.

Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i promena krvi transfuzijom najčešće ne dovode do željenih rezultata. 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. Produženo lekarsko praćenje može biti neophodno kod pacijenata koji su uzeli veće količine tricikličnih antidepressiva, a istovremeno primaju ili su nedavno primili fluoksetin.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Psihoanaleptici; 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  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -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 placeboom 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 placeboom.

*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 zavisiti 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 ciljne 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, kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji fluoksetinom je zabeleženo manje povećanje visine za oko 1,1 cm ( $p = 0,004$ ) i manje dobijanje u telesnoj masi 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:* 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). Koncentracije u stanju ravnoteže se postižu posle nekoliko nedelja primene. Koncentracije u stanju ravnoteže 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 mlađe 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. Koncentracije u stanju ravnoteže 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. Koncentracije u stanju ravnoteže se dostižu nakon 3-4 nedelje svakodnevnog uzimanja.

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

*Insuficijencija bubrega:* posle primene pojedinačne doze fluoksetina kod pacijenata sa blagom, umerenom ili potpunom (anurija) insuficijencijom bubrega, 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

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 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 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, 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 epitelnja vakuolizacija, nezrelost i neaktivnost ženskog reproduktivnog trakta i smanjena plodnost. 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, koncentracija 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 uobičajene koncentracije u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata. Pri dozi od 3 mg/kg/dan koncentracija 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 uobičajene koncentracije 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.

#### ***Omotač kapsule:***

Želatin;  
Gvožđe(III)-oksid, žuti;  
Gvožđe(III)-oksid, crni;  
Titan-dioksid;  
Boja Indigo karmin.

#### ***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 folije i PVC/PVdC trake.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 30 kapsula, tvrdih) 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**

GALENKA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 000457668 2023

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

Datum prve dozvole: 13.11.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.03.2024.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2024.