

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ FLUSETIN 20 mg film tablete
fluoksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: fluoksetina 20 mg (u obliku fluoksetin hidroklorida).

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Bijele boje, bikonveksne, kvadratnog oblika.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

Velike depresivne epizode (tipizirane).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj.

Bulimija nervoza: FLUSETIN je indiciran kao dodatak psihoterapiji u cilju smanjenja nekontrolisanog prejedanja i povećanog pražnjenja crijeva.

Djeca i adolescenti uzrasta 8 godina i više:

Umjeren do teški oblik velike depresivne epizode (tipizirana), ukoliko nema poboljšanja depresije nakon 4-6 seansi psihoterapije. Antidepresivi se trebaju primjenjivati djetetu ili mlađoj osobi sa umjerenom do teškom depresijom samo u kombinaciji sa istovremenom psihoterapijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Velike depresivne epizode

Odrasli i starije osobe: Preporučena doza je 20 mg dnevno. Dozu treba procijeniti i prilagoditi ako je potrebno u toku od 3 do 4 sedmice od početka terapije, a i nakon toga prema kliničkoj procjeni. Iako je pri većim dozama povećana mogućnost pojave neželjenih djelovanja, kod nekih pacijenata, sa nedovoljnim odgovorom na dozu od 20 mg, doza se može postepeno povećavati do najviše 60 mg (vidjeti dio 5.1). Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, individualno za svakog pacijenta, u cilju održavanja pacijenata na najmanjoj efektivnoj dozi.

Pacijente sa depresijom treba liječiti dovoljno dugo, u razdoblju od najmanje 6 mjeseci, kako bi se obezbijedilo povlačenje simptoma bolesti.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Odrasli i starije osobe: Preporučena doza je 20 mg dnevno. Iako je pri većim dozama povećana mogućnost nastanka neželjenih djelovanja, kod nekih pacijenata, ako nakon dvije sedmice liječenja

nema odgovarajućeg odgovora pri dozi od 20 mg, doza se može postepeno povećavati do najviše 60 mg.

Ako nema poboljšanja u toku 10 sedmica, trebala bi se ponovo razmotriti terapija fluoksetinom. Međutim, ako je postignut dobar terapijski odgovor, liječenje se može nastaviti dozom koja je prilagođena za svakog pacijenta posebno. Iako nema sistemskih istraživanja koja bi odgovorila na pitanje koliko bi dugo trebalo trajati liječenje fluoksetinom, opsesivno-kompulzivni poremećaj je hronično stanje, pa je kod pacijenata kod kojih postoji odgovor na terapiju razumno produžiti liječenje i nakon 10 sedmica. Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, kako bi se pacijent održao na najmanjoj efektivnoj dozi. Potrebno je periodično preispitati potrebu za nastavkom liječenja. Neki kliničari predlažu istovremenu primjenu bihevioralne psihoterapije kod pacijenata koji dobro reaguju na farmakoterapiju.

Dugotrajna efikasnost (duže od 24 sedmice) nije pokazana u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

Bulimija nervoza

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

Sve indikacije

Preporučena doza se može povećati ili smanjiti. Nisu sprovedena sistemska ispitivanja doza iznad 80 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija - Djeca i adolescenti uzrasta 8 godina i više (Umjeren do teški oblik velike depresivne epizode)

Liječenje treba započeti i pratiti pod nadzorom ljekara specijaliste. Početna doza iznosi 10 mg dnevno (dati u vidu odgovarajućeg farmaceutskog oblika). Podešavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju održavanja pacijenta na najnižoj efektivnoj dozi.

Nakon jedne do dvije sedmice, doza se može povećati na 20 mg dnevno. Iskustvo iz kliničkih ispitivanja sa dnevnim dozama većim od 20 mg je ograničeno. Postoji samo malo podataka za liječenje duže od 9 sedmica.

Djeca manje tjelesne težine:

Zbog većih koncentracija lijeka u plazmi kod djece manje tjelesne težine, terapijski efekat se može postići primjenom manjih doza (vidjeti dio 5.2).

Kod djece i adolescenata kod kojih je postignut terapijski odgovor, potrebno je nakon 6 mjeseci razmotriti potrebu nastavka liječenja. Ukoliko se ne postigne kliničko poboljšanje u toku 9 sedmica, potrebno je ponovo ocijeniti opravdanost liječenja.

Starije osobe

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Manju ili rijeđe primjenjenu dozu (npr. 20 mg svaki drugi dan) treba razmotriti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2) ili kod pacijenata koji istovremeno primjenjuju druge lijekove koji bi mogli stupiti u interakciju sa fluoksetinom (vidjeti dio 4.5).

Simptomi apstinencijskog sindroma zapaženi pri prekidu terapije fluoksetinom: Nagli prekid terapije treba izbjegavati. Pri prekidu terapije fluoksetinom, dozu treba postepeno smanjivati u razdoblju od najmanje jedne do dvije sedmice, kako bi se smanjio rizik nastanka reakcija apstinencijskog sindroma (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se pojave nepodnošljivi simptomi nakon smanjivanja doze ili nakon prekida liječenja, treba razmotriti vraćanje na prethodno propisanu dozu. Nakon toga, ljekar može nastaviti smanjivati dozu, ali postepeni nego prethodno.

Način primjene

Lijek se primjenjuje oralno.

Fluoksetin se može primjeniti u pojedinačnoj ili podijeljenim dozama, tokom ili između obroka.

Po prestanku terapije, aktivna supstanca lijeka još će sedmicama biti prisutna u organizmu, što treba imati na umu kad se započinje ili prestaje s liječenjem.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istovremena primjena fluoksetina sa ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (inhibitori MAO) (npr. fenelzin) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Kontraindicirana je istovremena primjena fluoksetina i metoprolola koji se koristi za liječenje srčane insuficijencije (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Pedijatrijska populacija - Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina:

Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstvo (predominantna agresija, opoziciono ponašanje i bijes) su češće primjećeni u kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata koji su bili na terapiji antidepresivima u poređenju sa onima koji su primali placebo. Fluoksetin treba primjenjivati samo kod djece i adolescenata uzrasta od 8 do 18 godina za liječenje umjerenih do teških oblika velikih depresivnih epizoda i ne smije se primjenjivati za druge indikacije. Ukoliko se, ipak, odluka zasnovana na kliničkoj potrebi o terapiji fluoksetinom donese, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Dodatno, postoje samo ograničeni dokazi u vezi dugotrajnih efekata na sigurnost primjene kod djece i adolescenata, uključujući efekte na rast, seksualno sazrijevanje i kognitivni, emocionalni i bihevioralni razvoj (vidjeti dio 5.3).

U toku kliničkog ispitivanja koje je trajalo 19 sedmica, kod djece i adolescenata liječenih fluoksetinom primjećen je usporen rast i smanjeno dobijanje u tjelesnoj težini (vidjeti dio 5.1). Nije ustanovljeno da li postoji efekat na dostizanje normalne visine u odraslom dobu. Mogućnost odloženog puberteta se ne može isključiti (vidjeti dijelove 5.3 i 4.8). Rast i razvoj u pubertetu (visina, tjelesna težina, razvoj po TANNER skali) treba da budu praćeni za vrijeme i nakon liječenja fluoksetinom. Ukoliko dođe do zastoja u bilo kojoj od navedenih kategorija, potrebna je konzultacija sa pedijatrom.

U toku kliničkih ispitivanja kod djece, manija i hipomanija su često prijavljivane (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućnosti nastanka ovih stanja preporučuje se redovno praćenje. Treba prestati sa primjenom fluoksetina kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu.

Važno je da ljekar koji je propisao lijek pažljivo prodiskutuje korist i rizik liječenja sa djetetom/mladom osobom i/ili njegovim roditeljima.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovrijeđivanja i suicida (sa suicidom povezani događaji). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. Kako tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ili duže ne mora nastupiti poboljšanje, pacijenti se trebaju strogo nadzirati dok se takvo poboljšanje ne dogodi. Opšte je kliničko iskustvo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja za koja je propisan fluoksetin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od suicidalnih događaja. Dodatno, ta stanja mogu biti u komorbiditetu sa velikim depresivnim poremećajem. Prema tome, istih mjera opreza pri terapiji pacijenata s velikim depresivnim poremećajem treba se pridržavati i pri terapiji drugih psihijatrijskih poremećaja.

Poznato je da su pacijenti koji u istoriji bolesti imaju događaje vezane za suicid i pacijenti koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka terapije, u većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja

suicida, pa stoga trebaju biti pod strogim nadzorom za vrijeme liječenja. Meta-analize placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva kod odraslih psihijatrijskih pacijenta, pokazala su povećan rizik od suicidalnog ponašanja u grupi pacijenata mlađih od 25 godina koji su primali antidepresive u odnosu na placebo.

Strogo nadziranje pacijenata, posebno onih sa povećanim rizikom, potrebno je u toku liječenja, a naročito na početku liječenja i nakon promjene doze. Pacijente (i one koji o njima brinu) treba upozoriti na potrebu praćenja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena u ponašanju, da u slučaju pojave tih simptoma odmah potraže ljekarsku pomoć.

Kardiovaskularni efekti

Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularna aritmija, uključujući *torsade de pointes* prijavljeni su u toku post-marketinškog perioda (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9).

Fluoksetin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa stanjima kao što su urođen sindrom dugog QT intervala, pacijenata koji u porodičnoj istoriji imaju produženje QT intervala ili drugim kliničkim stanjima koja predisponiraju aritmije (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili dekompenzovana srčana insuficijencija) ili povećana izloženost fluoksetinu (npr. oštećena funkcija jetre) ili istovremena primjena drugih lijekova za koje se zna da uzrokuju produženje QT intervala i/ili *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.5).

Ako se tretiraju pacijenti sa stabilnom srčanom bolešću, EKG pregled treba uzeti u obzir prije početka liječenja. Ako se znaci srčane aritmije jave u toku liječenja fluoksetinom, liječenje bi se trebalo prekinuti i uraditi EKG.

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori MAO (npr. fenelzin)

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, u pacijenata koji su primali selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) u kombinaciji sa ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAO.

Ovi slučajevi su se manifestovali simptomima sličnim serotoninskom sindromu (koji se može zamjeniti s ili biti dijagnosticiran kao maligni neuroleptički sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu ublažiti simptome u pacijenata s takvim reakcijama. Simptomi interakcije lijeka s MAO inhibitorima uključuju: hipertermiju, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema s mogućnošću brzih promjena vitalnih znakova, promjene u mentalnom statusu koje uključuju konfuziju, iritabilnost i ekstremnu agitaciju koja može dovesti do delirija i kome.

Stoga je kontraindicirana istovremena primjena fluoksetina s ireverzibilnim, neselektivnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3). Obzirom da efekat ireverzibilnih, neselektivnih MAO inhibitora može trajati dvije sedmice nakon prekida primjene, liječenje fluoksetinom trebalo bi se započeti tek nakon što su prošle 2 sedmice od prekida liječenja ireverzibilnim, neselektivnim MAO inhibitorima. Slično tome, mora proteći najmanje 5 sedmica nakon prekida liječenja fluoksetinom prije nego što se može započeti liječenje ireverzibilnim, neselektivnim MAO inhibitorima.

Serotoninski sindrom ili događaji slični malignom neuroleptičkom sindromu

Razvoj serotoninskog sindroma ili događaja sličnih malignom neuroleptičkom sindromu prijavljen je u rijetkim slučajevima u toku primjene fluoksetina, posebno kada se primjenjuje zajedno sa drugim serotoninergičkim lijekovima (L-triptofanom, između ostalog) i/ili neurolepticima (vidjeti dio 4.5). Kako ti sindromi mogu uzrokovati stanja koja su potencijalno opasna po život, liječenje fluoksetinom trebalo bi se prekinuti ako nastupe takvi događaji (karakteristični po grupi simptoma kao što su hipertermija, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućim naglim promjenama vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa uključujući konfuziju, iritabilnost, izrazitu agitaciju koji dovode do delirija i kome) i uvesti suportivnu simptomatsku terapiju.

Manija

Antidepresivi se trebaju s oprezom primjenjivati kod pacijenata sa manijom/hipomanijom u istoriji bolesti. Kao i sa ostalim antidepresivima, liječenje fluoksetinom bi se trebalo prekinuti kod svakog pacijenta koji ulazi u maničnu fazu.

Hemoragije

U toku primjene SSRI, prijavljeni su slučajevi poremećaja krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura. Ekhimoze su prijavljene kao povremeni događaj tokom liječenja fluoksetinom. Druge hemoragijske manifestacije (npr. ginekološke hemoragije, gastrointestinalna krvarenja i druga kožna ili mukozna krvarenja) su rijetko prijavljena. Savjetuje se oprez kod pacijenata koji primaju SSRI, posebno ako ih primjenjuju istovremeno s oralnim antikoagulansima, lijekovima koji utiču na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici kao što je klozapin, fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, aspirin, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik krvarenja, kao i kod pacijenata sa poremećajima krvarenja u istoriji bolesti (vidjeti dio 4.5).

SSRI/SNRI (selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina/selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja norepinefrina) mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

Konvulzije

Tokom liječenja antidepresivima postoji potencijalni rizik od nastanka konvulzija. Zbog toga je kod pacijenata koji imaju konvulzije u istoriji bolesti potreban oprez prilikom uvođenja terapije fluoksetinom, kao i ostalim antidepresivima. Liječenje se treba prekinuti kod svakog pacijenta kod kojeg se konvulzije pojave ili postanu učestalije. Primjena fluoksetina se treba izbjegavati kod pacijenata s nestabilnim konvulzivnim poremećajima/epilepsijom, a pacijenti s kontrolisanom epilepsijom trebaju biti pod strogim ljekarskim nadzorom (vidjeti dio 4.5).

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

Postoje rijetke prijave o produženim konvulzijama u pacijenata koji primaju fluoksetin a koji su na elektrokonvulzivnoj terapiji, te se zbog toga savjetuje oprez.

Tamoksifen

Fluoksetin, kao potentan inhibitor CYP2D6, može uzrokovati smanjenje koncentracije endoksifena, jednog od najznačajnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Zbog toga, treba izbjegavati primjenu fluoksetina u toku terapije tamoksifenom, kada god je to moguće (vidjeti dio 4.5).

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena fluoksetina povezana je sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivno neugodan ili tjeskobni nemir i potreba za kretanjem, često povezani sa nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće događa tokom prvih nekoliko sedmica liječenja. Kod pacijenata kod kojih se pojave ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Dijabetes

Kod pacijenata s dijabetesom liječenje sa SSRI može uticati na kontrolu glikemije. Tokom liječenja fluoksetinom došlo je do nastanka hipoglikemije, dok je hiperglikemija nastala nakon prekida liječenja fluoksetinom. Može se ukazati potreba prilagođavanja doze inzulina i/ili oralnih hipoglikemika.

Funkcija jetre/bubrega

Fluoksetin se intenzivno metaboliše u jetri i izlučuje putem bubrega. Kod pacijenata sa značajnom disfunkcijom jetre preporučuje se primjena manje doze, npr. svaki drugi dan. U slučaju primjene fluoksetina u dozi od 20 mg dnevno tokom 2 mjeseca kod pacijenata s 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

Osip, anafilaktoidne reakcije i progresivne sistemske reakcije, koje ponekad mogu biti ozbiljne (zahvatajući kožu, bubrege, jetru ili pluća) su bile prijavljene. Nakon pojave osipa ili neke druge alergijske pojave za koju se ne može pronaći drugi uzrok nastanka, treba prekinuti s primjenom fluoksetina.

Gubitak tjelesne težine

Kod pacijenta koji primaju fluoksetin može doći do gubitka tjelesne težine, ali je obično srazmjern početnoj tjelesnoj težini.

Simptomi apstinencijskog sindroma zapaženi pri prekidu SSRI terapije

Simptomi apstinencijskog sindroma pri prekidu liječenja su česti, posebno ako je došlo do naglog prekida (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima neželjena djelovanja nakon prekida liječenja su zabilježena u oko 60% pacijenata u grupi koja je primala fluoksetin kao i kod grupe koja je primala placebo. Teška neželjena djelovanja 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 apstinencijskog sindroma može zavisiti od nekoliko faktora uključujući trajanje liječenja i dozu lijeka, kao i brzinu smanjenja doze. Najčešće prijavljene reakcije su bile: vrtoglavica, poremećaj čula (uključujući paresteziju), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uglavnom, ovi simptomi su blagi do umjereni, međutim kod nekih pacijenata mogu biti snažnog intenziteta. Obično se pojavljuju u toku prvih nekoliko dana po prestanku terapije. Uglavnom, ti simptomi nestaju sami od sebe i obično nestaju u toku dvije sedmice, iako kod nekih osoba mogu trajati duže (2-3 mjeseca ili duže). Zbog toga se savjetuje da se doza fluoksetina postepeno smanjuje pri prekidu liječenja u razdoblju od najmanje jedne do dvije sedmice, u skladu sa potrebama pacijenta (vidjeti dio 4.2 "Simptomi apstinencijskog sindroma zapaženi pri prekidu terapije sa fluoksetinom").

Midrijaza

Midrijaza koja je bila povezana s primjenom fluoksetina je prijavljena. Zbog toga, potreban je oprez prilikom propisivanja fluoksetina pacijentima s povišenim očnim pritiskom ili onima s rizikom nastanka glaukoma uskog ugla.

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja norepinefrina (SNRI) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni su slučajevi dugotrajne seksualne disfunkcije, gdje su se simptomi nastavili uprkos prekidu primjene SSRI/SNRI.

FLUSETIN sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktaze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poluvrijeme eliminacije. Prilikom razmatranja farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih interakcija fluoksetina i norfluoksetina s drugim lijekovima (npr. prilikom prelaska s fluoksetina na neki drugi antidepresiv), treba imati na umu njihovo dugo poluvrijeme eliminacije (vidjeti dio 5.2).

Kontraindicirane kombinacije

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori MAO (npr. fenelzin). Prijavljeni su slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, u pacijenata koji su primali SSRI u kombinaciji s ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAO.

Ovi slučajevi su se manifestovali simptomima sličnim serotoninskom sindromu (koji se može zamjeniti s ili biti dijagnosticiran kao maligni neuroleptički sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu biti od koristi pacijenata s takvim reakcijama. Simptomi interakcije lijeka s MAO inhibitorima uključuju hipertermiju, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema s mogućnošću brzih promjena vitalnih znakova, promjene u mentalnom statusu koje uključuju konfuziju, iritabilnost i ekstremnu agitaciju koja može dovesti do delirija i kome.

Stoga je kontraindicirana istovremena primjena fluoksetina s ireverzibilnim, neselektivnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3). Obzirom da efekat ireverzibilnih, neselektivnih MAO inhibitora može trajati dvije sedmice nakon prekida primjene, liječenje fluoksetinom trebalo bi se započeti tek nakon što su

prošle 2 sedmice od prekida liječenja ireverzibilnim, neselektivnim MAO inhibitorima. Slično tome, mora proteći najmanje 5 sedmica nakon završetka liječenja fluoksetinom prije nego što se može započeti liječenje ireverzibilnim, neselektivnim MAO inhibitorima.

Metoprolol koji se koristi za liječenje srčane insuficijencije: Može biti povećan rizik od neželjenih djelovanja metoprolola, uključujući izrazitu bradikardiju, zato što fluoksetin inhibira metabolizam metoprolola (vidjeti dio 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Tamoksifen: U literaturi je zabilježena farmakokinetička interakcija između CYP2D6 inhibitora i tamoksifena, koja pokazuje da je koncentracija jednog od više aktivnih metabolita tamoksifena (npr. endoksifena) u plazmi bila snižena za 65-75 %. U nekim studijama prijavljena je smanjena efikasnost tamoksifena uz istovremenu primjenu nekih od SSRI. S obzirom da se smanjenje efekta tamoksifena ne može isključiti, istovremena primjena sa potentnim inhibitorima CYP2D6 (uključujući fluoksetin), treba se izbjevati kad god je to moguće (vidjeti dio 4.4).

Alkohol: U formalnom testiranju, fluoksetin nije povećao koncentraciju alkohola u krvi ili pojačao njegovo djelovanje. Međutim, ipak kombinacija SSRI i alkohola se ne preporučuje.

Inhibitori MAO-A uključujući linezolid i metiltionijum hlorid (metilensko plavo): Rizik od serotoninskog sindroma uključujući dijareju, tahikardiju, znojenje, tremor, konfuziju ili komu. Ukoliko se istovremena primjena ovih lijekova sa fluoksetinom ne može izbjeći, potreban je strogi klinički nadzor, a ove lijekove treba istovremeno uvoditi u nižim preporučenim dozama (vidjeti dio 4.4).

Mekvitazin: Može se povećati rizik nastanka neželjenih događaja usljed primjene mekvitazina (kao što je produženje QT intervala), zato što fluoksetin inhibira njegov metabolizam.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

Fenitoin: Primjećene su promjene u koncentracijama fenitoina u krvi kada se primjenjuje istovremeno s fluoksetinom. U nekim su se slučajevima pojavili znakovi toksičnosti. Treba razmotriti konzervativnu šemu titriranja konkomitantnog lijeka i pratiti kliničko stanje pacijenta

Serotonergički lijekovi (litij, tramadol, triptani, triptofan, selegilin (inhibitor MAO-B), kantarion (Hypericum perforatum)): Postoje izvještaji o blagom serotoninskom sindromu kada se SSRI primjenjuju s lijekovima koji također imaju serotonergički efekat. S obzirom na to, istovremena primjena fluoksetina s ovim lijekovima treba biti pod nadzorom, uz strožiji i češći klinički monitoring (vidjeti dio 4.4).

Produženje QT intervala: Nisu sprovedene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije između fluoksetina i drugih lijekova koji produžavaju QT interval. Ne može se isključiti aditivni efekat fluoksetina i ovih lijekova. Shodno tome, potreban je oprez prilikom istovremene primjene fluoksetina i lijekova koji produžavaju QT interval, kao što su klase Ia i III antiaritmika, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, određeni antimikrobni lijekovi (sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin), lijekovi u tretmanu malarije posebno halofantrin, određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9).

Lijekovi koji utiču na hemostazu (oralni antikoagulansi, bez obzira na njihov metabolizam, inhibitori agregacije trombocita uključujući aspirin i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi): postoji rizik od pojačanog krvarenja. Potreban je klinički nadzor pacijenta i češći monitoring INR-a (internacionalni normalizirani omjer) uz oralne antikoagulanse. Za vrijeme liječenja i nakon prestanka primjene fluoksetina, može se ukazati potreba za prilagođavanjem doze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ciproheptadin: Postoje individualni slučajevi smanjene antidepresivne aktivnosti fluoksetina ukoliko se primjenjuje istovremeno sa ciproheptadinom.

Lijekovi koji uzrokuju hiponatrijemiju. Hiponatrijemija je neželjeno djelovanje fluoksetina. Primjenom fluoksetina s drugim lijekovima koji su povezani s hiponatrijemijom (npr. diuretici, dezmpresin, karbamazepin i oksikarbazepin) rizik od nastanka hiponatrijemije je još i veći (vidjeti dio 4.8).

Lijekovi koji snižavaju epileptogeni prag. Konvulzije su neželjeno djelovanje fluoksetina. Primjena fluoksetina s drugim lijekovima koji mogu sniziti epileptogeni prag (npr. triciklični antidepresivi, drugi SSRI, fenotiazini, butirofenoni, meflokin, hlorokin, bupropion, tramadol), može dovesti do povećanog rizika za pojavu konvulzija.

Drugi lijekovi koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP2D6: Fluoksetin je snažan inhibitor CYP2D6 enzima, pa istovremena primjena s lijekovima koji se metaboliziraju putem ovog enzimskog sistema, može dovesti do interakcija. To se posebno odnosi na lijekove koji imaju uzak terapijski indeks (npr. flekainid, propafenon i nebivolol) i one koje su titrirani, ali i na atomoksetin, karbamazepin, tricikličke antidepresive i risperidon. Terapiju ovim lijekovima treba započinjati s najnižom dozom ili njihovu dozu održavati najnižom unutar terapijskog raspona. To se također može implementirati i ako se fluoksetin primjenjivao u prethodnih 5 sedmica.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neke epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja povezanih sa primjenom fluoksetina tokom prvog tromjesečja trudnoće. Mehanizam je nepoznat. Uopšteno, podaci ukazuju da rizik rađanja djeteta sa kardiovaskularnim poremećajem nakon što je majka primala fluoksetin je u omjeru od 2/100 u odnosu na očekivani omjer za takve defekte od otprilike 1/100 u opštoj populaciji.

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena SSRI u trudnoći, a naročito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN). Rizik je primjećen u oko 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji se javljaju 1-2 slučajaja PPHN-a na 1000 trudnoća.

Fluoksetin se ne bi trebao primjenjivati u toku trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtjeva terapiju fluoksetinom i opravdava potencijalni rizik za fetus. Nagli prekid terapije treba izbjegavati za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.2 "Doziranje i način primjene"). Ako se fluoksetin primjenjuje tokom trudnoće, treba biti oprezan, posebno tokom kasne trudnoće ili neposredno prije početka porođaja, jer su kod novorođenčadi opisani sljedeći efekti: iritabilnost, tremor, hipotonija, neprekidan plač, teškoće sa sisanjem ili spavanjem. Ovi simptomi mogu ukazivati ili na serotonergičke efekte ili na apstinencijski sindrom. Vrijeme pojave i trajanje ovih simptoma mogu biti povezani sa dugim poluvremenom eliminacije fluoksetina (4-6 dana) i njegovog aktivnog metabolita, norfluoksetina (4-16 dana).

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-u/SNRI-u tokom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

Dojenje

Zna se da se fluoksetin i njegov metabolit norfluoksetin izlučuju u majčino mlijeko. Neželjena djelovanja su prijavljena u dojenčadi. Ako se liječenje fluoksetinom smatra neophodnim, treba razmotriti mogućnost prestanka dojenja. Međutim, ukoliko se nastavi s dojenjem, treba propisati najnižu efektivnu dozu fluoksetina.

Plodnost

Podaci iz animalnih studija su pokazali da fluoksetin može uticati na kvalitet sperme (vidjeti dio 5.3). Prikazi slučajeva kod ljudi koji su primjenjivali neki SSRI su pokazali da je uticaj na kvalitet sperme reverzibilan.

Do sada nije primjećen uticaj na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Fluoksetin nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Iako se pokazalo da fluoksetin nema efekta na psihomotorne sposobnosti kod zdravih dobrovoljaca, svaki psihoaktivni lijek može narušiti sposobnost prosuđivanja ili vještine. Pacijentima se treba savjetovati da izbjegavaju upravljanje vozilom ili rukovanje opasnim mašinama sve dok se dovoljno ne uvjere da njihove sposobnosti nisu narušene.

4.8. Neželjena djelovanja

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja kod pacijenata liječenih fluoksetinom su: glavobolja, mučnina, nesаница, umor i dijareja. Intenzitet i učestalost neželjenih djelovanja mogu se smanjiti prilikom kontinuirane primjene i generalno ne dovode do potrebe za prekidom terapije.

b. Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

U niže navedenoj tabeli su prikazana neželjena djelovanja zabilježena pri primjeni fluoksetina kod odraslih pacijenata i pedijatrijske populacije. Neka od ovih neželjenih djelovanja su zajednička za sve SSRI.

Navedene učestalosti pojave neželjenih djelovanja dobijene su iz kliničkih studija kod odraslih (n=9.297), kao i na osnovu spontanijih prijava.

Procjena učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), nepoznato (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka).

Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>				
			Trombocitopenija Neutropenija Leukopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>				
			Anafilaktička reakcija Serumske bolesti	
<i>Endokrinološki poremećaji</i>				
			Neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>				
	Smanjen apetit ¹		Hiponatrijemija	
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>				

Nesanica ²	Anksioznost	Depersonalizacija	Hipomanija	
	Nervoza	Pojačano raspoloženje	Manija	
	Nemir	Euforično raspoloženje	Halucinacije	
	Napetost	Abnormalne misli	Agitacija	
	Smanjen libido ³	Abnormalan orgazam ⁵	Napadi panike	
	Poremećaj spavanja	Bruksizam	Konfuzija	
	Nenormalni snovi ⁴	Suicidalne misli i ponašanje ⁶	Disfemija	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
Glavobolja	Poremećaj pažnje	Psihomotorna hiperaktivnost	Konvulzije	
	Vrtoglavica	Diskinezija	Akatizija	
	Disgeuzija	Ataksija	Bukoglosalni sindrom	
	Letargija	Poremećaj ravnoteže	Serotoninski sindrom	
	Somnolencija ⁷	Mioklonus		
	Tremor	Pogoršanje memorije		
<i>Poremećaji oka</i>				
	Zamućen vid	Midrijaza		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
		Tinitus		
<i>Kardiološki poremećaji</i>				
	Palpitacije Produženje QT intervala na elektrokardiogramu (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventrikularna aritmija uključujući <i>torsade de pointes</i>	

<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Navale crvenila ⁹	Hipotenzija	Vaskulitis Vazodilatacija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				
	Zijevanje	Dispneja Epistaksa	Faringitis Plućni poremećaji (upalni procesi različite histopatološke podloge i/ili fibroza) ¹⁰	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
Dijareja Mučnina	Povraćanje Dispepsija Suha usta	Disfagija Gastrointestinalna krvarenja ¹¹	Ezofagealna bol	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				
			Idiosinkratski hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	Osip ¹² Urtikarija Pruritus Hiperhidroza	Alopecija Povećana sklonost modricama Hladan znoj	Angioedem Ekhimoze Fotosenzitivna reakcija Purpura Multiformni eritem Steven-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>				
	Artralgija	Trzanje mišića	Mialgija	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				
	Učestalo mokrenje ¹³	Dizurija	Urinarna retencija	

			Poremećaj mikturicije	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				
	Ginekološka krvarenja ¹⁴ Erektilna disfunkcija Poremećaj ejakulacije ¹⁵	Seksualna disfunkcija ¹⁶	Galaktoreja Hiperprolaktinemija Prijaizam	Postpartalno krvarenje ¹⁷
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
Umor ¹⁸	Osjećaj nervoze Jeza i drhtavica	Malaksalost Abnormalan osjećaj Osjećaj hladnoće Osjećaj topline	Krvarenje iz sluznice	
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>				
	Smanjenje težine	Povećana vrijednost transaminaza Povećana vrijednost gama-glutamil-transferaze		

¹Uključuje anoreksiju

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

³Uključuje gubitak libida

⁴Uključuje noćne more

⁵Uključuje anorgazmiju

⁶Uključuje izvršen suicid, suicidalna depresija, namijerno samopovrjeđivanje, ideje o samopovrjeđivanju, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje, pokušaj suicida, morbidne misli, ponašanje koje upućuje na samopovrjeđivanje. Ovi simptomi mogu biti povezani sa već postojećom bolesti

⁷Uključuje hipersomniju, sedaciju

⁸Na temelju nalaza EKG dobijenih iz kliničkih studija

⁹Uključuje jake navale crvenila

¹⁰Uključuje atelektazu, intersticijsko oboljenje pluća, pneumonitis

¹¹ Najčešće uključuje krvarenje gingive, hematemezu, hematokeziju, rektalnu hemoragiju, hemoragičnu dijareju, melenu i gastričnu ulceroznu hemoragiju

¹² Uključuje eritem, ekfolijativni osip, toplinski osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritični osip, vezikularni osip, umbilikalni eritematozni osip

¹³ Uključuje polakiuriju

¹⁴ Uključuje cervikalnu hemoragiju, disfunkciju materice, krvarenje iz materice, genitalno krvarenje, menometroragiju, menoragiju, metroragiju, polimenoreju, postmenopauzalno krvarenje, materično krvarenje, vaginalno krvarenje

¹⁵ Uključuje poremećaj ejakulacije, ejakulatornu disfunkciju, preuranjenu ejakulaciju, odgođenu ejakulaciju, retrogradnu ejakulaciju

¹⁶ Povremeno dugotrajnu i nakon prekida terapije

¹⁷ Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku grupu SSRI-a/SNRI-a (vidjeti dijelove 4.4, 4.6)

¹⁸ Uključuje asteniju.

c. Opis selektovanih neželjenih djelovanja

Suicid/suicidalne misli ili pogoršanje bolesti: Slučajevi sa suicidalnim idejama i suicidalnim ponašanjem su prijavljeni tokom terapije fluoksetinom ili odmah nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.4).

Frakture kostiju: Epidemiološke studije koje su uglavnom sprovedene kod pacijenata dobi od 50 godina i starijim, pokazuju povećan rizik nastanka frakture kostiju kod pacijenata koji primaju SSRI i tricikličke antidepresive. Mehanizam koji dovodi do povećanja rizika nije poznat.

Simptomi apstinencijskog sindroma zapaženi pri prekidu terapije fluoksetinom: Prekid primjene fluoksetina često dovodi do apstinencijskog sindroma. Najčešće prijavljene reakcije su: vrtoglavica, smetnje čula (uključujući paresteziju), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uglavnom ovi simptomi su blagi do umjereni i nestaju sami od sebe, međutim, kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili produženi (vidjeti dio 4.4). Zbog toga se savjetuje postepeno smanjivanje doze, ako liječenje fluoksetinom više nije potrebno provoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

d. Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Neželjena djelovanja koja su posebno primjećena ili su s različitom frekvencom javljanja kod ove populacije, opisana su u nastavku. Učestalost ovih događaja se bazira na podacima iz kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji (n = 610).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, ponašanje povezano sa suicidom (pokušaj suicida i suicidalne misli), neprijateljstvo (događaji koji su prijavljeni: ljutnja, iritabilnost, agresivnost, agitacija, aktivacioni sindrom), manične reakcije uključujući maniju i hipomaniju (ti pacijenti nisu imali epizode manije i hipomanije ranije) i epistaksa, su često prijavljeni i češće zabilježeni kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u poređenju s onima koji su primali placebo.

Izolirani slučajevi usporenog rasta su bili prijavljeni u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.1).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima liječenje fluoksetinom također je bilo povezano sa smanjenjem nivoa alkalne fosfataze.

Izolovani slučajevi neželjenih djelovanja u smislu odgođenog seksualnog sazrijevanja ili seksualne disfunkcije, prijavljeni su u pedijatrijskoj kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajevi predoziranja samim fluoksetinom obično imaju blag tok. Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, konvulzije, kardiovaskularne poremećaje u rasponu od asimptomatskih aritmija (uključujući nodalni ritam i ventrikularne aritmije) ili promjene u EKG-u koje ukazuju na produženje QTc intervala do srčanog aresta (uključujući vrlo rijetke slučajeve *Torsade de Pointes*), pulmonarnu disfunkciju i znakove promjene statusa CNS-a u rasponu od ekscitacije do kome. Smrtni ishod usljed predoziranja samo fluoksetinom izuzetno je rijetko opisan.

Liječenje

Preporučuje se nadzor srčanih i vitalnih znakova, zajedno s opštim simptomatskim i suportivnim mjerama. Nije poznat nikakav specifični antidot.

Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i izmjena krvi transfuzijom nemaju mnogo koristi. Aktivni medicinski ugalj zajedno sa sorbitolom može biti jednako efikasan ili efikasniji od izazivanja povraćanja ili lavaže želuca. U liječenju predoziranja, treba uzeti u obzir mogućnost primjene više različitih lijekova. Pacijenti koji su primjenili veće količine tricikličnog antidepresiva, uz istovremeno ili nedavno primjenjen fluoksetin, mogu trebati strogi medicinski nadzor, tokom dužeg vremena.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina. ATC kod: N06AB03.

Mehanizam djelovanja

Fluoksetin je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina i to je vjerovatno mehanizam njegovog djelovanja. Fluoksetin praktično nema afiniteta za druge receptore kao što su α_1 -, α_2 - i β -adrenergički, serotoninergički, dopaminergički, histaminski, muskarinski i GABA receptori.

Klinička efikasnost i sigurnost

Velike depresivne epizode: Kod pacijenata sa teškim depresivnim epizodama su sprovedene kliničke studije u kojima se djelovanje fluoksetina upoređivalo sa placebom i aktivnom kontrolom. Mjereno prema Hamiltonovoj skali depresije (HAM-D), fluoksetin se pokazao značajno efikasnijod placeba. U ovim studijama, fluoksetin je imao značajno veći stepen kliničkog odgovora (definisano kao smanjenje HAM-D skora za 50%) i remisije u poređenju sa placebom.

Odgovor na dozu: U studijama sa fiksnom dozom kod pacijenata sa teškom depresijom, kriva doza-odgovor je ravna, što ukazuje da primjena većih doza od preporučenih ne doprinosi većoj efikasnosti. Međutim, u kliničkim iskustvima postepeno povećanje doze bi moglo imati prednost za neke pacijente.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj: U kratkotrajnim studijama (kraćim od 24 sedmice), pokazano je da je fluoksetin bio značajno efikasniji od placeba. Terapijski efekat se postizao pri dozi od 20 mg na dan, međutim, veće doze (40 mg na dan ili 60 mg na dan) su imale i veći stepen terapijskog odgovora. Dugotrajna istraživanja (tri kratkotrajne studije sa produženom fazom i studija prevencije relapsa) nisu pokazala efikasnost.

Bulimija nervoza: U kratkotrajnim studijama (kraćim od 16 sedmica) kod ambulantnih pacijenata koji su imali bulimiju nervozu prema kriterijima DSM-III-R, fluoksetin se u dozi od 60 mg na dan pokazao značajno efikasnijim od placeba u pogledu smanjenja prekomjernog uzimanja hrane i povećanog pražnjenja želuca i crijeva. Međutim, nije se moglo ništa zaključiti o dugotrajnijoj efikasnosti lijeka.

Predmenstrualni disforični poremećaj: Dvije placebo kontrolisane studije sprovedene su kod pacijentica koje su prema DSM-IV ispunjavale dijagnostičke kriterije predmenstrualnog disforičnog poremećaja (PMDD). Pacijentice su bile uključene u studiju ako su imale simptome dovoljno teške da su im bili narušeni socijalno funkcioniranje i radne sposobnosti te odnosi sa drugima. Pacijentice koje su primjenjivale oralne kontraceptive su bile isključene iz istraživanja. U prvoj studiji kontinuirane primjene 20 mg dnevno tokom 6 ciklusa, poboljšanje se primjetilo u primarnom parametru efikasnosti (iritabilnost, anksioznost i disforija). U drugoj studiji, u kojoj je fluoksetin primjenjivan intermitentno u luteinskoj fazi (20 mg na dan, 14 dana) u toku 3 ciklusa, zabilježeno je poboljšanje primarnih parametara efikasnosti (*Daily Record of Severity of Problems score*). Međutim, konačni zaključci o efikasnosti i trajanju liječenja ne mogu se donjeti samo na temelju te dvije studije.

Pedijatrijska populacija

Velike depresivne epizode: Sprovedene su kliničke studije kod djece i adolescenata uzrasta 8 godina i više u poređenju sa placebo. U dvije kratkoročne pivotal studije pokazalo se da je fluoksetin u dozi od 20 mg značajno efikasniji od placeba što je ocjenjeno smanjenjem ukupnog broja bodova na skali depresije kod djece (*Childhood Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R*) i klinički opštim utiskom poboljšanja (*Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I*). U obje studije pacijenti su ispunjavali kriterije za umjeren do teški oblik velike depresivne epizode (DSM-III ili DSM-IV) u tri različite evaluacije od strane dječijih psihijatarata. Efikasnost fluoksetina u studijama može zavistiti od uključivanja odabrane populacije pacijenata (onih koji se nisu spontano oporavili u periodu od 3 do 5 sedmica i čija je depresija perzistirala uprkos pojačanoj pažnji). Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i efikasnosti nakon 9 sedmica. Generalno, efikasnost fluoksetina je bila umjerena. Stope odgovora na liječenje (primarni ishod, definisan kao smanjenje CDRS-R skora za 30%) pokazale su značajne razlike u jednoj od dvije pivotal studije (58% za fluoksetin u odnosu na 32% za placebo, $P=0,013$ te 65% za fluoksetin u odnosu na 54% za placebo, $P=0,093$). U ove dvije studije, prosječne apsolutne promjene CDRS-R skora od početka do postizanja primarnog ishoda su iznosile 20 za fluoksetin u odnosu na 11 za placebo, $P=0,002$ te 22 za fluoksetin u odnosu na 15 za placebo, $P<0,001$.

Efekti na rast, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8:

Nakon 19 sedmica liječenja, pedijatrijski pacijenti liječeni fluoksetinom u kliničkoj studiji, dobijali su u prosjeku 1,1 cm manje na visini ($p=0,004$) i 1,1 kg manje na težini ($p=0,008$) u odnosu na djecu koja su primala placebo.

U retrospektivnoj observacijskoj kontroliranoj studiji izloženosti fluoksetinu koja je trajala u prosjeku 1,8 godina, pedijatrijski pacijenti liječeni fluoksetinom nisu pokazivali razlike u odnosu na očekivani rast u visinu u odnosu na neliječene (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Fluoksetin se dobro apsorpira iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene. Uzimanje hrane ne utiče na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Fluoksetin se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (oko 95%) i široko se distribuira (volumen distribucije iznosi 20-40 l/kg). Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu nekoliko sedmica nakon

primjene lijeka. Ravnotežne koncentracije nakon produženog doziranja su slične koncentracijama nakon 4 do 5 sedmica od primjene lijeka.

Metabolizam

Fluoksetin ima nelinearni farmakokinetički profil sa efektom prvog prolaska kroz jetru. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže 6-8 sati nakon primjene. Fluoksetin se intenzivno metabolizira putem polimorfnog enzimskog sistema CYP2D6. Fluoksetin se primarno metabolizira u jetri desmetilacijom do aktivnog metabolita norfluoksetina (desmetilfluoksetina).

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije fluoksetina iznosi 4-6 dana, a norfluoksetina 4-16 dana. Ovako dugo poluvrijeme eliminacije odgovorno je za prisustvo lijeka tokom 5-6 sedmica nakon prekida terapije. Lijek se pretežno izlučuje (oko 60%) putem bubrega. Fluoksetin se izlučuje u majčino mlijeko.

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe: Farmakokinetički parametri nisu promjenjeni kod zdravih starijih osoba u odnosu na mlađe osobe.

Pedijatrijska populacija: Prosječna koncentracija fluoksetina kod djece je otprilike 2 puta veća nego ona zapažena kod adolescenata, a prosječna koncentracija norfluoksetina je 1,5 puta veća. Ravnotežne koncentracije u plazmi zavise od tjelesne težine pa su veće kod djece male tjelesne težine (vidjeti dio 4.2). Kao i kod odraslih, fluoksetin i norfluoksetin su se opsežno akumulirali nakon višestrukog oralnog doziranja, a ravnotežne koncentracije su bile postignute tokom 3 do 4 sedmice primjene dnevne doze.

Jetrena insuficijencija: U slučaju jetrene insuficijencije (alkoholna ciroza), poluvrijeme eliminacije fluoksetina i norfluoksetina povećano je na 7 odnosno 12 dana. Treba razmotriti primjenu manje doze ili rijeđe doziranje.

Bubrežna insuficijencija: Nakon pojedinačne doze fluoksetina farmakokinetički parametri kod pacijenata sa blagom, umjerenom ili potpunom (anurija) bubrežnom insuficijencijom nisu bili promjenjeni u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, nakon ponovljene primjene može se uočiti povećanje ravnotežnog platoa koncentracije lijeka u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dokaza o kancerogenosti ili mutagenosti na temelju *in vitro* studija ili animalnih studija.

Studije na odraslim životinjama

U reproduktivnoj studiji druge generacije štakora, fluoksetin nije prouzročivao neželjena djelovanja koja se odnose na parenje ili plodnost štakora, nije bio teratogen, i nije uticao na rast, razvoj ili reproduktivne parametre potomaka.

Koncentracije fluoksetina primjenjenog uz obrok su približno odgovarale dozama 1,5; 3,9 i 9,7 mg/kg tjelesne težine.

Kod mužjaka miševa koji su tretirani fluoksetinom jednom dnevno uz obrok tokom 3 mjeseca u dozi približno ekvivalentnoj 31 mg/kg tjelesne težine, zabilježeno je smanjenje težine testisa i hipospermatogeneza. Međutim, ova doza je prevazilazila maksimalnu podnošljivu dozu (MTD), što su bili značajni znakovi toksičnosti koji su opaženi.

Studije na juvenilnim životinjama

U juvenilnim toksikološkim studijama na CD štakorima, primjena 30 mg/kg/dan fluoksetin hidroklorida u postnatalnom periodu od 21 do 90 dana, dovela je do ireverzibilne testikularne degeneracije i nekroze, vakuolizacije epididimalnog epitela, nezrelosti i neaktivnosti ženskog reproduktivnog sistema i smanjene fertiliteti. Ogađanje u seksualnom sazrijevanju primjećeno je kod mužjaka (10 i 30 mg/kg/dan) i ženki (30 mg/kg/dan). Značaj tih nalaza kod čovjeka je nepoznat. Štakorima kojima je primjenjeno 30 mg/kg uočeno je smanjenje dužine femura u poređenju sa kontrolnom grupom te skeletna mišićna degeneracija, nekroza i regeneracija. Pri dozi od 10 mg/kg/dan, koncentracije u plazmi postignute kod životinja bile su oko 0,8 do 8,8 puta (fluoksetin) odnosno 3,6 do 23,2 puta (norfluoksetin) veće od onih uobičajeno zapaženih kod pedijatrijskih pacijenata. Pri dozi od 3

mg/kg/dan, koncentracije u plazmi postignute kod životinja su bile oko 0,04 do 0,5 puta (fluoksetin) odnosno 0,3 do 2,1 puta (norfluoksetin) veće od onih uobičajeno zapaženih kod pedijatrijskih pacijenata.

Studija na juvenilnim miševima pokazala je da inhibicija serotoninskog transportera spriječava stvaranje koštane mase. Ovaj nalaz podržavaju i klinički nalazi. Reverzibilnost ovog efekta nije utvrđena.

Druga studija na juvenilnim miševima (tretiranih u postnatalnom periodu od 4. do 21. dana) pokazala je da inhibicija serotoninskog transportera ima dugotrajno djelovanje na ponašanje miševa. Nema informacija je li efekat reverzibilan. Klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat
- Kukuruzni škrob
- Povidon
- Magnezij stearat
- Silicij dioksid koloidni

Sastav film obloge:

- Hipromeloza (E 464)
- Titan dioksid (E 171)
- Makrogol 400 (E 1521)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bliстер pakovanje od PVC folije bez boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 film tableta (2 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-7741/22 od 23.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

23.06.2023.