

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### **Δ FLUNISAN**

20 mg  
tableta  
*fluoksetin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*FLUNISAN, 20 mg, tableta*

1 tableta sadrži:  
fluoksetin 20 mg.  
(u obliku fluoksetin hidrohlorida)

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

*FLUNISAN, 20 mg, tableta*

Svijetloplava bikonveksna tableta sa podionom crtom sa jedne strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Odrasli:**

Velike depresivne epizode.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj.

*Bulimia nervosa*: FLUNISAN se koristi kao dopuna psihoterapiji u cilju smanjenja prejedanja i namjerno izazvanog pražnjenja želuca i crijeva.

##### **Djeca starija od 8 godina i adolescenti:**

Umjerene do teške, velike depresivne epizode, ukoliko psihoterapija ne utiče na depresiju nakon 4 do 6 tretmana. Liječenje antidepresivima djeci i mladima koji pate od umjerene do jake depresije treba predložiti samo u kombinaciji sa odgovarajućom psihoterapijom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Odrasli

##### *Velike depresivne epizode*

Odrasli i osobe starije životne dobi: Preporučena doza je 20 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, dozu treba procijeniti i prilagoditi u toku 3 do 4 nedjelje od početka terapije i kasnije, ukoliko je klinički opravdano. Iako se primjenom većih doza povećava mogućnost pojave neželjenih dejstava, kod nekih pacijenata, kod kojih se primjenom doze od 20 mg ne postiže odgovarajući terapijski odgovor, doza se može postepeno povećavati do najviše 60 mg (vidjeti odjeljak 5.1). Prilagođavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju održavanja pacijenta na najnižoj efektivnoj dozi.

Pacijente koji pate od depresije treba liječiti dovoljno dugo - najmanje 6 mjeseci - kako bi se povukli svi simptomi.

##### *Opsesivno-kompulzivni poremećaj*

Odrasli i osobe starije životne dobi: Preporučena doza je 20 mg dnevno. Iako se primjenom većih doza povećava mogućnost pojave neželjenih dejstava, kod nekih pacijenata, kod kojih se u roku od dvije nedjelje primjenom doze od 20 mg ne postiže odgovarajući terapijski odgovor, doza se može postepeno povećavati do najviše 60 mg.

Ukoliko u toku 10 nedjelja ne dođe ni do kakvog poboljšanja, potrebno je ponovo razmotriti primjenu fluoksetina. Ukoliko je postignut dobar terapijski odgovor, liječenje se može nastaviti dozom koja će se prilagođavati na individualnoj osnovi. Obzirom da ne postoje sistematske studije koje bi dale odgovor o dužini terapije fluoksetinom, a opsesivno kompulzivni poremećaj predstavlja hronično oboljenje, racionalno je razmotriti nastavak liječenja i poslije 10 nedjelja kod pacijenata sa terapijskim

odgovorom. Prilagođavanje doze treba vršiti pažljivo, za svakog pacijenta posebno, u cilju održavanja pacijenta na najnižoj efektivnoj dozi. Neophodna je periodična procjena terapije. Prijedlog nekih kliničara je istovremeno uvođenje bihevioralne psihoterapije kod pacijenata kod kojih farmakoterapija ima uspjeha. Dugotrajna efikasnost (duže od 24 nedjelje) nije pokazana kod opsesivno-kompulzivnih poremećaja.

*Bulimia nervosa:* Odrasli i osobe starije životne dobi: Preporučena doza je 60 mg dnevno. Dugotrajna efikasnost (duže od 3 mjeseca) nije pokazana u terapiji *bulimije nervose*.

*Sve indikacije:* Preporučena doza može se povećavati odnosno smanjivati. Doze veće od 80 mg na dan nisu sistematski procijenjene.

*Pedijatrijski pacijenti - djeca starija od 8 godina i adolescenti (Umjerene do jake velike depresivne epizode)*

Terapiju bi trebalo otpočeti i pratiti pod profesionalnim nadzorom. Početna doza je 10 mg dnevno i daje se u obliku peroralnog rastvora FLUNISAN od 2,5 ml. Prilagođavanje doze treba raditi pažljivo, u cilju održavanja pacijenta na najnižoj efektivnoj dozi.

Nakon jedne ili dvije nedjelje, doza se može povećati na 20 mg dnevno. Iskustva kliničkih ispitivanja sa dnevnim dozama većim od 20 mg su minimalna. Postoje samo ograničeni podaci o terapiji dužoj od 9 nedjelja.

*Djeca sa manjom tjelesnom masom:* Zbog većih koncentracija u plazmi kod djece sa nižom masom, terapijski efekat je moguće postići i sa manjim dozama (vidjeti odjeljak 5.2).

Kod pedijatrijskih pacijenata koji reaguju na terapiju, potrebno je ponovo razmotriti potrebu za produžavanjem terapije nakon 6 mjeseci. Ukoliko se nakon 9 nedjelja ne postigne nikakav klinički napredak, potrebno je ponovo razmotriti terapiju.

*Pacijenti starije životne dobi*

Prilikom povećavanja doze potreban je oprez, a dnevna doza u principu ne bi trebalo da bude veća od 40 mg. Maksimalna preporučena doza je 60 mg dnevno.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Niža doza ili rjeđa primjena lijeka (npr. 20 mg svaki drugi dan) treba da se razmotri kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 5.2), ili kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji potencijalno mogu stupiti u interakcije sa lijekom FLUNISAN (vidjeti odjeljak 4.5)

*Simptomi obustave uzimanja lijeka FLUNISAN.* Nagli prekid uzimanja lijeka treba izbjegavati. U toku prekida liječenja lijekom FLUNISAN, dozu treba postepeno snižavati u periodu od najmanje 1-2 nedjelje, u cilju smanjenja rizika od nastanka reakcija obustave lijeka (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8). Ukoliko se pojave teško podnošljivi simptomi u toku smanjenja doze ili po prestanku terapije, može se razmotriti primjena prethodno propisane doze. U nastavku, ljekar može nastaviti smanjenje doze, ali postepeno nego prethodno.

Način primjene

Lijek je namijenjen za peroralnu upotrebu.

Fluoksetin se može davati u jednoj dozi ili podijeljen u više doza, u toku jela ili između obroka.

Kada se prekine sa doziranjem, aktivni sastojak lijeka ostaće u organizmu nedjeljama. Ovo treba imati u vidu prilikom otpočinjanja ili prekida terapije.

Oblik kapsula i oralnog rastvora biološki su ekvivalentni.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u odjeljku 6.1.

Fluoksetin je kontraindikovano u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (npr. ipronazid) (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).

Fluoksetin je kontraindikovano u kombinaciji sa metoprololom koji se koristi kod srčane insuficijencije (vidjeti odjeljak 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

*Pedijatrijski pacijenti - djeca i adolescenti mlađi od 18 godina*

Tokom kliničkih ispitivanja, suicidalna ponašanja (pokušaj samoubistva i misli o samoubistvu) i neprijateljski stav (preovlađujuća agresivnost, oponiranje i bijes) češće su uočavana kod djece i adolescenata koji su liječeni antidepresivima u odnosu na one kojima je davan placebo. FLUNISAN bi trebalo davati djeci i adolescentima od 8 do 18 godina isključivo za liječenje umjerenih do blagih velikih depresivnih epizoda i ne bi trebalo da se koristi kod drugačijih indikacija. Ukoliko se ipak, na osnovu kliničke potrebe, donese odluka za ovu terapiju, eventualnu pojavu suicidalnih simptoma kod pacijenata trebalo bi pažljivo pratiti. Osim toga, postoji samo ograničen broj podataka u vezi sa dugotrajnim efektima na bezbjednost kod djece i adolescenata, uključujući i efekte na rast, polno sazrevanje i kognitivni, emotivni i bihevioralni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3).

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 19 nedjelja, uočeni su usporeni rast i usporeno dobijanje tjelesne mase kod djece i adolescenata koji su liječeni fluoksetinom (vidjeti odjeljak 5.1). Nije ustanovljeno da li postoji uticaj na postizanje normalne visine odrasle osobe. Mogućnost odlaganja puberteta ne može se isključiti (vidjeti odjeljke 5.3 i 4.8). Iz tog razloga trebalo bi pratiti rast i razvoj u pubertetu (visina, masa i *Tanero*ve faze) tokom i nakon liječenja fluoksetinom. Ukoliko su rast ili razvoj usporeni, trebalo bi razmotriti da se pacijent uputi pedijatru.

U ispitivanjima sprovedenim na pedijatrijskim pacijentima, često su zabilježene manija i hipomanija (vidjeti odjeljak 4.8). Iz tog razloga preporučuje se redovno praćenje pojave manije/hipomanije. Ukoliko bilo koji pacijent uđe u maničnu fazu, potrebno je prekinuti terapiju fluoksetinom.

Važno je da ljekar koji prepisuje ovaj lijek pažljivo prodiskutuje rizike i koristi ovakve terapije sa djetetom/mladom osobom i/ili sa njihovim roditeljima.

#### Samoubistvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanjem i samoubistvom (događajima vezanim za samoubistvo). Ovaj rizik je prisutan sve dok ne dođe do značajne remisije. Pošto do poboljšanja možda neće doći u toku prvih nekoliko nedjelja liječenja ili i duže, potrebno je striktno pratiti pacijente sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo govori da rizik od samoubistva može da bude uvećan u ranim fazama oporavka.

I druga psihijatrijska stanja za koja se prepisuje FLUNISAN mogu da budu povezana sa povećanim rizikom od događaja vezanih za samoubistvo. Osim toga, ovakva stanja mogu da budu komorbidna sa velikim depresivnim poremećajem. Iz tog razloga isti oprez koji se primjenjuje u liječenju pacijenata koji pate od velikog depresivnog poremećaja potreban je i kod pacijenata koji pate od drugih psihijatrijskih poremećaja.

Poznato je da su pacijenti sa istorijom događaja vezanih za suicid i pacijenti koji su imali značajan stepen suicidalnih ideja prije početka terapije, u povećanom riziku od razvoja suicidalnih misli i pokušaja samoubistva, tako da moraju biti pod strogim nadzorom u toku liječenja. Meta analiza placebo kontrolisanih kliničkih studija antidepresivnih lijekova 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 poređenju sa pacijentima koji su primali placebo.

Strog nadzor pacijenata, posebno onih sa povećanim rizikom, neophodan je u toku liječenja, naročito na početku i poslije promjene doze lijeka. Pacijente (i njihove staraoce) treba upozoriti da obrate pažnju na svako kliničko pogoršanje bolesti, pojavu suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajeno ponašanje i da bez odlaganja zatraže ljekarsku pomoć ukoliko se pojave ovi simptomi.

#### Kardiovaskularni efekti

Tokom post-marketinškog perioda zabilježeni su slučajevi produžavanja QT intervala i ventrikularna aritmija, uključujući i *torsades de pointes* (vidjeti odjeljke 4.5, 4.8, i 4.9).

Fluoksetin bi trebalo oprezno primjenjivati kod pacijenata sa stanjima kao što su kongenitalni sindrom dužeg QT intervala, porodična istorija produženog QT intervala ili druga klinička stanja koja ukazuju na sklonost ka aritmiji (npr. hipokalemija, hipomagnezija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili nekompenzovana srčana insuficijencija) ili povećana izloženost fluoksetinu (npr. oštećenje jetre), ili istovremena upotreba sa lijekovima za koje se zna da izazivaju produžetak QT intervala i/ili *torsades de pointes* (vidjeti odjeljak 4.5).

Ukoliko se liječe pacijenti sa stabilnim kardiološkim oboljenjem, trebalo bi razmotriti EKG rezultate prije otpočinjanja terapije.

Ukoliko se u toku terapije fluoksetinom jave srčane aritmije, terapiju bi trebalo prekinuti i uraditi EKG.

#### Ireverzibilni, neselektivni inhibitori monoaminske oksidaze (npr. iproniazid)

Slučajevi ozbiljnih i ponekad fatalnih reakcija su prijavljeni kod pacijenata koji su primali selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) u kombinaciji sa ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima monoaminske oksidaze (MAOI).

Ovi slučajevi se manifestuju karakteristikama sličnim serotoninskom sindromu (koji može da liči (ili da bude dijagnostikovano) kao neuroleptički maligni sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu biti od koristi kod pacijenata sa ovakvim reakcijama. Simptomi interakcije lijeka sa inhibitorima MAOI uključuju hipertermiju, rigiditet, mioklonus, autonomnu nestabilnost sa mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa uključujući konfuziju, iritabilnost i ekstremnu agitaciju, sa progresijom do delirijuma i kome.

Zato je primjena fluoksetina u kombinaciji sa ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAOI kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Zbog dvonedjeljnog trajanja efekata neselektivnih inhibitora MAOI, prije početka terapije fluoksetinom neophodno je da prođe najmanje 2 nedjelje nakon prekida terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Isto tako, potrebno je da prođe najmanje 5 nedjelja od prekida terapije fluoksetinom prije početka terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI.

#### Serotoninski sindrom ili događaji slični neuroleptičkom malignom sindromu

U rijetkim slučajevima, prijavljeni su slučajevi razvoja serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život, ili događaja sličnih neuroleptičkom malignom sindromu vezano za primjenu fluoksetina, posebno ako se primjenjuje istovremeno sa drugim serotoninergičkim (između ostalih i L-triptofan) i/ili neuroleptičkim lijekovima ili sa buprenorfinom/opioidima (vidjeti poglavlje 4.5). Pošto ovi sindromi mogu da rezultiraju stanjima koja potencijalno mogu da ugroze život, ukoliko se jave ovakvi događaji (koje karakterišu skupovi simptoma kao što su hipertermija, rigiditet, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućnošću brzih promjena vitalnih parametara, promjene mentalnog statusa kao što su konfuzija, razdražljivost, izražena uznemirenost koje napreduju do delirijuma i kome), potrebno je prekinuti terapiju fluoksetinom i započeti suportivnu simptomatsku terapiju.

Ako je istovremeno liječenje sa drugim serotoninergičkim lijekovima klinički opravdano, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom početka liječenja i povećavanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sistema.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije zavisno od težine simptoma.

#### Manija

Antidepresive treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa istorijom manije/hipomanije. Kao i u slučaju drugih antidepresiva, treba prekinuti primjenu fluoksetina kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu.

#### Krvarenje

Kod primjene selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) prijavljeni su slučajevi poremećaja krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura. Ekhimoze su prijavljene kao rijedak događaj u toku terapije fluoksetinom. SSRI/SNRI antidepresivi mogu povećati rizik od postporođajnog krvarenja (vidjeti odjeljke 4.6, 4.8). Druge hemoragijske manifestacije (npr. ginekološke hemoragije, gastrointestinalna i druga kožna i mukozna krvarenja) su rijetko prijavljivana. Neophodan je oprez kod pacijenata koji uzimaju SSRI, posebno ukoliko se istovremeno primjenjuju i oralni antikoagulansi, lijekovi koji utiču na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici, kao što su klozapin, fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, aspirin, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi), ili drugi lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja, kao i kod pacijenata sa istorijom poremećaja krvarenja (vidjeti odjeljak 4.5).

#### Konvulzivni napadi

Konvulzivni napadi su potencijalni rizik u toku primjene antidepresiva. Stoga, kao i u slučaju drugih antidepresiva, fluoksetin treba pažljivo uvoditi u terapiju kod pacijenata sa istorijom konvulzija. Liječenje treba prekinuti kod svakog pacijenta kod koga se pojave konvulzivni napadi ili se povećala učestalost napada. Primjenu fluoksetina treba izbjegavati kod pacijenata sa nestabilnim konvulzivnim bolestima/epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.5).

#### Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

Savjetuje se oprez kod pacijenata koji primaju fluoksetin i elektrokonvulzivnu terapiju, jer postoje rijetke prijave o produženju konvulzivnih napada.

#### Tamoksifen

Fluoksetin, snažan inhibitor CYP2D6, može smanjiti koncentraciju endoksifena, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Stoga, primjenu fluoksetina treba izbjegavati u toku liječenja tamoksifenom, kad god je moguće (vidjeti odjeljak 4.5).

#### Akatizija/psihomotorni nemir

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

#### Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, liječenje inhibitorom preuzimanja serotonina može da poremeti kontrolu glikemije. Za vrijeme terapije fluoksetinom može doći do hipoglikemije, a poslije prestanka terapije do hiperglikemije. Prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih antidijabetika može biti neophodno.

#### 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. primjena lijeka svakog drugog dana. U slučaju primjene fluoksetina u dozi od 20 mg/dan tokom 2 mjeseca, nije bilo razlike u koncentraciji fluoksetina ili norfluoksetina u plazmi kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 10 ml/min) koji su na dijalizi, u odnosu na kontrolnu grupu (pacijenti sa normalnom bubrežnom funkcijom).

#### Osip i alergijske reakcije

Prijavljeni su osip, anafilaktoidni događaji i progresivni sistemski događaji, ponekad ozbiljni (koje uključuju kožu, bubrege, jetru ili pluća). Treba prestati sa primjenom fluoksetina odmah nakon pojave osipa ili drugih alergijskih manifestacija, za koje nije identifikovana alternativna etiologija.

#### Gubitak tjelesne mase

U toku primjene fluoksetina može doći do gubitka tjelesne mase, ali on je obično srazmjeran početnoj tjelesnoj masi.

#### Simptomi obustave kod prekida primjene inhibitora preuzimanja serotonina

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

Rizik od simptoma obustave uzimanja lijeka zavisi od nekoliko faktora, uključujući trajanje terapije i terapijsku dozu, kao i brzinu smanjenja doze. Najčešće prijavljivane reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uopšteno, ovi simptomi su blagi do umjereni, međutim kod nekih pacijenata mogu da budu teški i jaki. Obično se javljaju u toku prvih nekoliko dana nakon prestanka liječenja. Ovi simptomi obično prestaju sami od sebe u toku 2 nedjelje, iako kod nekih pacijenata mogu biti produženi (2-3 mjeseca ili duže). Zbog toga se preporučuje postepeno isključivanje FLUNISANA iz terapije u toku najmanje jedne do dvije nedjelje, u skladu sa potrebama pacijenta (vidjeti odjeljak 4.2, *Simptomi obustave uzimanja lijeka FLUNISAN*).

#### Midrijaza

Midrijaza je prijavljena kod primjene fluoksetina. Iz tog razloga, potreban je oprez kod prepisivanja fluoksetina pacijentima sa povišenim intraokularnim pritiskom i pacijentima kod kojih postoji rizik od pojave akutnog glaukoma uskog ugla.

#### Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) mogu izazvati simptome seksualne disfunkcije (vidjeti odjeljak 4.8). Bilo je prijava dugotrajne seksualne disfunkcije gdje su simptomi i dalje trajali uprkos prestanku upotrebe SSRI.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

*Poluvrijeme eliminacije:* Fluoksetin i norfluoksetin imaju dugo poluvrijeme eliminacije (vidjeti odjeljak 5.2), što treba imati u vidu kada se razmatraju farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije (npr., kada se umesto fluoksetina uvodi neki drugi antidepressiv).

##### Kontraindikovane kombinacije

*Ireverzibilni neselektivni inhibitori monoaminske oksidaze (npr. iproniazid):* Slučajevi ozbiljnih i ponekad fatalnih reakcija su prijavljeni kod pacijenata koji su primali selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) u kombinaciji sa ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima monoaminske oksidaze (MAOI).

Ovi slučajevi se manifestuju karakteristikama 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 lijeka sa inhibitorima MAO uključuju hipertermiju, rigiditet, mioklonus, autonomnu nestabilnost sa mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa uključujući konfuziju, iritabilnost i ekstremnu agitaciju, sa progresijom do delirijuma i kome.

Zato je primjena fluoksetina u kombinaciji sa ireverzibilni, neselektivnim inhibitorima MAO kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Zbog dvonedjeljnog trajanja efekata neselektivnih inhibitora MAO, prije početka terapije fluoksetinom neophodno je da prođe najmanje 2 nedjelje nakon prekida terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Isto tako, potrebno je da prođe najmanje 5 nedjelja od prekida terapije fluoksetinom prije početka terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI.

*Metoprolol koji se koristi za liječenje srčane insuficijencije:* rizici neželjenih efekata vezanih za upotrebu metoprolola, uključujući intenzivnu bradikardiju, mogu da budu uvećani zato što fluoksetin inhibira metabolizam metoprolola (vidjeti odjeljak 4.3).

##### Kombinacije koje se ne preporučuju

*Tamoksifen:* U literaturi su zabilježeni slučajevi farmakokinetičkih interakcija između CYP2D6 inhibitora i tamoksifena, što smanjuje koncentraciju jednog od više aktivnih metabolita tamoksifena (npr. endoksifena) u plazmi za 65-75%. U nekim studijama je pokazana smanjena efikasnost tamoksifena, ukoliko su se istovremeno primjenjivali i SSRI. Budući da se smanjenje efikasnosti tamoksifena ne može isključiti, istovremenu primjenu snažnih CYP2D6 inhibitora (uključujući i fluoksetin) treba izbjegavati kad god je to moguće (vidjeti odjeljak 4.4).

##### *Alkohol:*

U toku zvaničnih testova, fluoksetin nije doveo do povećanja koncentracije alkohola u krvi ili do pojačanja dejstva alkohola. Međutim, istovremena primjena SSRI i alkohola se ipak ne preporučuje.

*Inhibitori MAO-A uključujući linezolid i metiltioninijum hlorid (metilensko plavo):* Rizik od serotoninског sindroma uključujući i dijareju, tahikardije, znojenje, tremor, konfuziju ili komu. Ukoliko se ne može izbjeći istovremena primjena fluoksetina i ovih aktivnih supstanci, potrebno je preduzeti strogi klinički nadzor, a istovremene supstance treba uvoditi u nižim preporučenim dozama (vidjeti odjeljak 4.4).

*Mekvitazin:* Može doći do povećanog rizika od pojave neželjenih efekata izazvanih mekvitazinom (kao što je produžen QT interval), usljed inhibicije njegovog metabolizma fluoksetinom.

##### Kombinacije koje zahtijevaju oprez

*Fenitoin:* Uočene su promjene u koncentracijama lijekova u krvi kada se fenitoin primjenjuje istovremeno sa fluoksetinom. U nekim slučajevima se javljaju simptomi toksičnosti ovih lijekova. Neophodno je razmotriti konzervativnu šemu titiranja lijeka koji se istovremeno primjenjuje i pratiti kliničko stanje pacijenta.

*Serotoninergički lijekovi (litijum, tramadol, buprenorfin, triptani, triptofan, selegilin (inhibitor MAO-B), kantaron (hipericum perforatum):* Postoje zabilježeni slučajevi blagog serotoninског sindroma kada su SSRI davani sa lijekovima koji takođe imaju serotoninergičko dejstvo. Iz tog razloga, istovremena upotreba fluoksetina sa ovim lijekovima zahtjeva oprez, uz strožije i češće kliničko praćenje (vidjeti odjeljak 4.4).

*Buprenorfin/nalokson:* povećan je rizik od serotoninског sindroma, potencijalno po život opasnog stanja (vidjeti odjeljak 4.4).

*Produžavanje QT intervala:* Nisu rađene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije između fluoksetina i drugih lijekova koji produžavaju QT interval. Ne može se isključiti aditivno dejstvo fluoksetina i ovih lijekova. Iz tog razloga potreban je oprez prilikom istovremenog uzimanja fluoksetina i lijekova koji produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA i III klase, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, određeni antimikrobski agensi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin), lijekovi protiv malarije, naročito halofantrin, određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin) (vidjeti odjeljke 4.4, 4.8 i 4.9).

*Lijekovi koji utiču na hemostazu (oralni antikoagulanti, kakav god da im je mehanizam, antiagregansi trombocita, uključujući aspirin i NSAID-e):* rizik od pojačanog krvarenja. Potreban je klinički nadzor i češći nadzor protrombinskog vremena (INR) kod oralnih antikoagulanata. Prilagođavanje doze u toku terapije fluoksetinom i nakon njenog prestanka može biti pogodno (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.8).

*Ciproheptadin:* Postoje pojedinačni slučajevi redukovanog antidepresivnog dejstva fluoksetina kada se uzima u kombinaciji sa ciproheptadinom.

*Lijekovi koji izazivaju hiponatremiju:* Hiponatremija spada u neželjena dejstva fluoksetina. Kombinacija sa drugim supstancama koje dovode do hiponatremije (npr. diuretici, desmopresin, karbamazepin i okskarbazepin) mogu da dovedu do povišenog rizika (vidjeti poglavlje 4.8).

*Lijekovi koji snižavaju epileptogeni prag:* Napadi spadaju u neželjena dejstva fluoksetina. Kombinacija sa drugim supstancama koje mogu da snize prag napada (na primjer, TCA, drugim SSRI, fenotiazinima, butirofenonima, meflokvinom, hlorokvinom, bupropionom, tramadolom) može da dovede do povišenog rizika.

*Drugi lijekovi koje metaboliše CYP2D6:* Fluoksetin je jak inhibitor enzima CYP2D6. Iz tog razloga, istovremena terapija sa lijekovima koji se takođe metabolišu putem ovog enzimskog sistema može da dovede do interakcija lijekova, naročito sa lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks (kao što su flekainid, propafenon i neбиволол) i lijekovima koji se titiraju, ali i sa atomoksetinom, karbamazepinom, tricikličnim antidepresivima i risperidonom. Potrebno ih je započeti ili prilagoditi na najnižu efektivnu dozu. Ovo takođe važi i ukoliko je fluoksetin primjenjivan u toku prethodnih 5 nedjelja.

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Neke epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih anomalija udruženih sa primjenom fluoksetina u toku prvog trimestra trudnoće. Mehanizam njihovog nastanka je nepoznat. Svi dostupni podaci ukazuju da rizik od nastanka kardiovaskularnih anomalija kod novorođenčadi majki izloženih fluoksetinu, iznosi 2/100 (2%), u poređenju sa očekivanim rizikom ovih defekata u opštoj populaciji koji iznosi približno 1/100.

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena SSRI u trudnoći, posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od razvoja perzistentne plućne hipertenzije (PPHN) kod novorođenčadi. Zabilježeni rizik iznosi 5 slučajeva na 1.000 trudnoća. U opštoj populaciji ovaj rizik iznosi 1 do 2 slučaja PPHN na 1.000 trudnoća.

Podaci posmatranja pokazuju povećan rizik (manji od dvostrukog) od postporođajnog krvarenja nakon izlaganja SSRI/SNRI u mjesecu prije porođaja (pogledajte odjeljke 4.4, 4.8).

Fluoksetin ne bi trebalo koristiti u toku trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtjeva terapiju fluoksetinom i opravdava potencijalni rizik po fetus. Trebalo bi izbjegavati nagli prekid terapije tokom trudnoće (vidjeti odjeljak 4.2, „Doziranje i način primjene“). Ukoliko se fluoksetin koristi u toku trudnoće, potreban je oprez, naročito u toku kasne trudnoće ili pred početak porođaja, s obzirom da su prijavljeni i neki drugi efekti kod novorođenčadi: iritabilnost, tremor, hipotonija, dugotrajan plač, teškoće pri sisanju i uspavlivanju. Ovi simptomi mogu nastati zbog serotoninergičkih dejstava ili sindroma obustave lijeka. Vrijeme 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

Poznato je da fluoksetin i njegov metabolit norfluoksetin prelazi u majčino mlijeko. Neželjeni događaji su prijavljeni kod dojenčadi. Ukoliko je liječenje fluoksetinom neophodno, treba razmotriti prekid dojenja. Međutim, ukoliko se nastavi s dojenjem, treba propisati najmanju efektivnu dozu fluoksetina.

## Plodnost

Podaci dobijeni na životinjama pokazuju da fluoksetin može da utiče na kvalitet sperme (vidjeti odjeljak 5.3).

Slučajevi zabilježeni kod ljudi pokazuju da je efekat na kvalitet sperme reverzibilan.

Do sada nisu zabilježeni efekti na plodnost kod ljudi.

## 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

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

Flunisan nema odnosno ima zanemarljiv uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Iako se pokazalo da kod zdravih dobrovoljaca fluoksetin ne utiče na psihomotorne sposobnosti, svaka psihoaktivna supstanca može smanjiti sposobnost rasuđivanja ili vještine. Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju upravljanje vozilom ili rukovanje opasnim mašinama sve dok se u potpunosti ne uvjere da primjena fluoksetina nema uticaja na ove sposobnosti.

## 4.8. Neželjena dejstva

### a. Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva kod pacijenata liječenih fluoksetinom bila su: glavobolja, mučnina, nesanica, premor, i dijareja. Moguće je smanjenje intenziteta i učestalosti neželjenih dejstava u nastavku terapije i oni generalno ne dovode nužno do prestanka terapije.

### b. Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U tabeli ispod prikazana su neželjena dejstva uočena prilikom terapije fluoksetinom kod odraslih osoba i kod pedijatrijske populacije.

Neka od ovih neželjenih dejstava uobičajena su i kod drugih SSRI.

Sljedeće učestalosti izračunate su na osnovu kliničkih studija sprovedenih na odraslim pacijentima (n = 9.297) i na osnovu spontanijih prijava.

Ocjena učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>				
			Trombocitopenija Neutropenija Leukopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>				
			Anafilaktička reakcija Serumska bolest	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
			Neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>				
	Smanjenje apetita <sup>1</sup>		Hiponatremija	
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>				
Nesanica <sup>2</sup>	Anksioznost Nervoza Nemir Napetost Smanjenje libida <sup>3</sup> Poremećaji spavanja Neuobičajeni snovi <sup>4</sup>	Depersonalizacija Pojačano raspoloženje Euforično raspoloženje Neuobičajeno razmišljanje Poremećaji orgazma Bruksizam Suicidne misli i ponašanje <sup>6</sup>	Hipomanija Manija Halucinacije Uznemirenost Napadi panike Konfuzija Mucanje Agresija	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
Glavobolja	Poremećaj pažnje Nesvjestica	Psihomotorna hiperaktivnost	Konvulzije Akatizija	

	Disgeuzija Letargija Pospanost <sup>7</sup> Tremor	Diskinezija Ataksija Poremećaj ravnoteže Mioklonus Poremećaj pamćenja	Bukoglosalni sindrom Serotoninski sindrom	
<i>Poremećaji oka</i>				
	Zamagljeni vid	Midrijaza		
<i>Poremećaji uha i centra za ravnotežu</i>				
		Tinitus		
<i>Kardiološki poremećaji</i>				
	Palpitacije Produženi QT na elektrokardiogramu (QTcF≥450 msec) <sup>8</sup>		Ventrikularna aritmija, uključujući i <i>torsades de pointes</i>	
<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Napadi crvenila <sup>9</sup>	Hipotenzija	Vaskulitis Vazodilatacija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				
	Zjevanje	Dispneja Epistaksa	Faringitis Plućni poremećaji (inflamatorni procesi različite histopatologije i/ili fibroza) <sup>10</sup>	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
Dijareja Mučnina	Povraćanje Dispepsija Suvoća usta	Disfagija Gastrointestinalno krvarenje <sup>11</sup>	Ezofagealni bol	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				
			Idiosinkratski hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog sistema</i>				
	Osip <sup>12</sup> Urtikarija Svrab Hiperhidroza	Alopecija Povećana sklonost ka nastanku modrica Hladan znoj	Angioedem Ekhimoza Fotosenzitivna reakcija Purpura Eritem multiforme <i>Stivens-Džonsonov</i> sindrom Toksična epidermalna nekroliza ( <i>Lyellov</i> sindrom)	
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog sistema</i>				
	Artralgija	Mišićni grčevi	Mijalgija	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				
	Učestalo mokrenje <sup>13</sup>	Dizurija	Retencija urina Poremećaji mokrenja	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				
	Ginekološko krvarenje <sup>14</sup> Eretilna disfunkcija Poremećaj ejakulacije <sup>15</sup>	Seksualna disfunkcija <sup>16</sup>	Galaktoreja Hiperprolaktinemija Prijaizam	Postpartalno krvarenje <sup>17</sup>
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
Premor <sup>18</sup>	Osjećaj nervoze Jeza i drhtavica	Malaksalost Osjećaj lošeg zdravstvenog	Krvarenje u sluzokožu	

		stanja Osjećaj hladnoće Osjećaj vrućine		
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>				
	Smanjenje tjelesne mase	Povišene transaminaze Povišena gama glutamil transferaza		

<sup>1</sup> Uključuje i anoreksiju

<sup>2</sup> Uključuje buđenje rano ujutro, inicijalnu nesanicu, nesanicu u sredini noći

<sup>3</sup> Uključuje i gubitak libida

<sup>4</sup> Uključuje i noćne more

<sup>5</sup> Uključuje i anorgazmiju

<sup>6</sup> Uključuje izvršenje samoubistva, suicidalnu depresiju, namjerno samopovređivanje, ideje o samopovređivanju, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje, pokušaj samoubistva, morbidne misli, ponašanje koje karakteriše samopovređivanje. Ovi slučajevi mogu da budu izazvani nekom skrivenom bolešću.

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

<sup>8</sup> Zasnovano na EKG mjerenjima iz kliničkih ispitivanja

<sup>9</sup> Uključuje nalete vrućine

<sup>10</sup> Uključuje atelektazu, intersticijalnu bolest pluća, pneumonitis

<sup>11</sup> Najčešće uključuje: krvarenja iz gingive, hematemezu, hematoheziju, rektalnu hemoragiju, krvave dijareje, melenu, hemoragije iz gastričnog ulkusa

<sup>12</sup> Uključuje 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 eritemaozni osip

<sup>13</sup> Uključuje polakiuriju

<sup>14</sup> Uključuje cervikalnu hemoragiju, disfunkciju uterusa, krvarenje iz uterusa, genitalno krvarenje, menometroragiju, menoragiju, metroragiju, polimenoreju, postmenopausalno krvarenje, krvarenje iz uterusa, krvarenje iz vagine

<sup>15</sup> Uključuje nemogućnost ejakulacije, poremećaj ejakulacije, prevremenu ejakulaciju, odloženu ejakulaciju, retrogradnu ejakulaciju

<sup>16</sup> Povremeno ostaje i nakon prekida terapije

<sup>17</sup> Ovaj događaj je prijavljen za SSRI/SNRI terapijsku klasu lijekova (pogledajte odjeljke 4.4, 4.6).

<sup>18</sup> Uključuje asteniju

#### c. Opis odabranih neželjenih reakcija

*Samoubistvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje:* Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljivani su u toku terapije fluoksetinom ili ubrzo nakon prekida terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

*Frakture kostiju:* Epidemiološke studije, koje su sprovedene kod pacijenata od 50 godina ili starijih, ukazale su na povećan rizik od frakture kostiju kod pacijenata liječenih SSRI ili tricikličnim antidepresivima. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

*Simptomi obustave poslije prekida liječenja:* Prekid primjene fluoksetina obično dovodi do nastanka simptoma obustave. Najčešće prijavljivane reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uopšteno, ovi simptomi su blagi do umjereni po intenzitetu i postepeno prestaju; međutim, kod nekih pacijenata mogu se javiti teški simptomi ili simptomi produženog trajanja (vidjeti odjeljak 4.4). Zbog toga se preporučuje da se lijek postepeno isključuje smanjivanjem doza kada liječenje Flunisanom više nije potrebno (vidjeti odjeljak 4.2 i 4.4).

#### d. Pedijatrijska populacija (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1)

Dole su opisana neželjena dejstva koja su uočena specifično za ovu populaciju ili koja se u ovoj populaciji javljaju sa različitom učestalošću. Učestalost ovih pojava zasnovana je na izloženosti u kliničkim ispitivanjima (n = 610).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima uobičajeno su prijavljivane sljedeće pojave, koje su bile češće uočavane kod djece i adolescenata na terapiji antidepresivima, u poređenju sa onima kojima je davan placebo: ponašanja vezana za samoubistvo (pokušaji samoubistva i suicidalne misli), neprijateljsko ponašanje (prijavljivane su sljedeće pojave: bijes, iritabilnost, agresija, uznemirenost, aktivacioni sindrom), manične reakcije, uključujući maniju i hipomaniju (kod ovih pacijenata prethodno nisu bile prijavljivane ovakve epizode) i krvarenje iz nosa.

U kliničkoj upotrebi prijavljeni su i izolovani slučajevi usporenog rasta (vidjeti takođe i odjeljak 5.1).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, terapija fluoksetinom takođe je bila povezana i sa padom vrijednosti nivoa alkalne fosfataze.

U pedijatrijskoj kliničkoj upotrebi prijavljeni su i izolovani slučajevi neželjenih dejstava koji potencijalno ukazuju na odloženo polno sazrijevanje ili polnu disfunkciju (vidjeti takođe i odjeljak 5.3).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Slučajevi predoziranja fluoksetinom obično imaju blag tok. Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, konvulzivne napade, poremećaj funkcije kardiovaskularnog sistema, od asimptomatskih aritmija (uključujući nodalni ritam i ventrikularne aritmije) ili promjena EKG-a karakterističnih za produženi QT interval do srčanog zastoja (uključujući i veoma rijetke slučajeve *Torsades de Pointes*), poremećaj funkcije pluća i znakove izmijenjenog CNS statusa, koji može da se kreće od ekscitacije do kome. Smrtni slučajevi zbog predoziranja isključivo fluoksetinom su izuzetno rijetki.

##### Postupak u slučaju predoziranja

Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih znakova, zajedno sa simptomatskim mjerama i mjerama podrške. Specifičan antidot nije poznat.

Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i promjena krvi transfuzijom nemaju mnogo koristi. Aktivni uglj, koji se može primijeniti 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 lijekova. Produžen ljekarski nadzor može biti neophodan kod pacijenata koji su uzeli veće količine tricikličnog antidepresiva, a istovremeno primaju ili su nedavno primali fluoksetin.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina  
**ATK kod:** N06AB03

##### Mehanizam dejstva

Fluoksetin je selektivni inhibitor preuzimanja serotonina i to je vjerovatno njegov glavni mehanizam dejstva. Fluoksetin nema afinitet za druge receptore kao što su  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ -adrenegički, serotoninergički, dopaminergički, H1 histaminski, muskarinski i GABA receptori.

##### Klinička efikasnost i bezbjednost

*Velike depresivne epizode:* Kod pacijenata sa velikim depresivnim epizodama sprovedene su studije u kojima je ispitivan fluoksetin u poređenju sa placebom i aktivnom kontrolom. Pokazalo se da je FLUNISAN značajno efikasniji od placeba, što je izmjereno na *Hamiltonovoj* skali za procjenu depresije (HAM-D). U ovim studijama, FLUNISAN je imao značajno veću stopu kliničkog odgovora (definisano kao smanjenje HAM-D skora za 50 %) i remisije u poređenju sa placebom.

*Odnos doze i odgovora:* U studijama sa fiksnom dozom kod pacijenata sa velikim depresivnim epizodama, kriva doza-odgovor je ravna, što ukazuje da upotreba većih doza od preporučenih nema prednost u 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 nedjelje) 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.

*Bulimia nervosa:* U kratkotrajnim studijama (kraćim od 16 nedjelja) kod ambulantno liječenih 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 prejedanja i namjerno izazvanog pražnjenja želuca i crijeva. Međutim, iz ovih studija se ne može izvući zaključak o dugotrajnoj efikasnosti.

*Predmenstrualni disforični poremećaj:* Dvije placebo-kontrolisane studije sprovedene su kod pacijentkinja koje su po DSM-IV ispunjavale dijagnostičke kriterijume za predmenstrualni 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 bile su isključene iz studije. U prvoj studiji, u kojoj je fluoksetin primjenjivan kontinuirano u toku 6 ciklusa u dozi od 20 mg/dan, zabilježeno je poboljšanje primarnih parametara efikasnosti (iritabilnost, anksioznost i disforija). U drugoj studiji, u kojoj je fluoksetin primjenjivan intermitentno u lutealnoj fazi (20 mg/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 dužini liječenja, ne mogu se donijeti na osnovu ovih studija.'

#### Pedijatrijska populacija

*Velike depresivne epizode:* Klinička ispitivanja sprovedena su kod djece starije od 8 godina i adolescenata u poređenju sa placebom. FLUNISAN se, u dozama od 20 mg, pokazao znatno efikasnijim od placeba u dvije kratkotrajne ključne studije, mjereno smanjenjem ukupnih rezultata prema *Childhood Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R)* i rezultata prema *Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)*. U obe studije, pacijenti su ispunili kriterijume za umjerene do jake velike depresivne epizode (DSM-III ili DSM-IV) u tri različita ocjenjivanja koja su sprovodi profesionalni dječji psihijatri. Efikasnost testova sa fluoksetinom može da zavisi i od uključivanja selektivne populacije pacijenata (koja se nije spontano oporavila tokom perioda od 3-5 nedjelja i čija se depresija nastavila uprkos znatnoj pažnji koja joj je posvećena). Postoje samo ograničeni podaci o bezbjednosti i efikasnosti lijeka nakon 9 nedjelja. Efikasnost fluoksetina je generalno bila umjerena. Stope odgovora (primarna krajnja tačka, definisana kao 30% smanjenja rezultata CDRS-R) pokazale su statistički značajne razlike u jednoj od dvije ključne studije (58% za fluoksetin prema 32% za placebo,  $P = 0,013$ ; i 65% za fluoksetin prema 54% za placebo,  $P = 0,093$ ). U ove dvije studije, srednje vrijednosti apsolutnih promjena CDRS-R od osnovne linije do krajnje tačke iznosile su 20 za fluoksetin prema 11 za placebo,  $P = <0,001$ .

*Uticaj na rast, vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8:* Nakon 19 nedjelja terapije, pedijatrijski subjekti koji su u toku kliničkog ispitivanja bili na terapiji fluoksetinom u prosjeku su dobijali po 1,1 cm manje u visini ( $p = 0,004$ ) i 1,1 kg manje na tjelesnoj masi ( $p = 0,008$ ), nego subjekti kojima je davan placebo.

U retrospektivno upoređivanoj opservacionoj studiji sa srednjom vrijednošću od 1,8 godina izlaganja fluoksetinu, pedijatrijski subjekti koji su primali fluoksetin nisu pokazivali razliku u rastu u odnosu na očekivani rast u odnosu na kontrolne subjekte koji nisu imali tretman i sa kojima su upoređivani (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Poslije peroralne primjene, fluoksetin se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Hrana ne utiče na bioraspoloživost lijeka.

### Distribucija

Fluoksetin se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (95%) i široko se distribuira (volumen distribucije iznosi 20-40 l/kg). Ravnotežne koncentracije se postižu poslije nekoliko nedjelja primjene.

Ravnotežne koncentracije poslije produženog doziranja su slične onim poslije 4 do 5 nedjelja primjene.

#### Metabolizam

Fluoksetin ima nelinearan farmakokinetički profil i ispoljava efekat prvog prolaza kroz jetru. Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi se postiže za 6-8 sati nakon primjene. Fluoksetin se intenzivno metaboliše putem polimorfnog enzimskog sistema CYP2D6. Primarno se metaboliše u jetri desmetilacijom do aktivnog metabolita norfluoksetina (desmetilfluoksetina).

#### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije fluoksetina iznosi 4-6 dana, a norfluoksetina 4-16 dana. Ovako duga poluvremena eliminacije odgovorna su za prisustvo lijeka u krvi 5-6 nedjelja nakon prekida liječenja. Fluoksetin se uglavnom (oko 60%) izlučuje preko bubrega. Fluoksetin se izlučuje u majčino mlijeko.

#### *Posebne populacije*

Osobe starije životne dobi: Kinetički parametri nisu promijenjeni kod zdravih osoba starije dobi u odnosu na mlađe osobe.

Pedijatrijska populacija: Srednje vrijednosti koncentracije fluoksetina kod djece u prosjeku su dva puta više nego one zabilježene kod odraslih, a srednja koncentracija norfluoksetina je 1,5 puta viša. Ravnotežne koncentracije zavise od tjelesne mase i više su kod djece sa nižom tjelesnom masom (vidjeti odjeljak 4.2). Kao i kod odraslih, fluoksetin i norfluoksetin pojačano se akumuliraju nakon više oralnih doza; ravnotežne koncentracije postignute su nakon 3 do 4 nedjelje uzimanja dnevnih doza.

#### Insuficijencija jetre

U slučaju insuficijencije jetre (alkoholna ciroza), poluvrijeme eliminacije fluoksetina i norfluoksetina se produžava na 7-12 dana i treba razmotriti primjenu niže doze ili rjeđe doziranje.

#### Insuficijencija bubrega

Poslije primjene pojedinačne doze fluoksetina kod pacijenata sa blagom, umjerenom ili potpunom (anurija) insuficijencijom bubrega, farmakokinetički parametri nisu promijenjeni u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, poslije ponovljene primjene može se uočiti povećanje ravnotežnog platoa koncentracije lijeka u plazmi.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

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

#### *Ispitivanja na odraslim životinjama*

U dvogeneracijskom reproduktivnom ispitivanju na pacovima, fluoksetin nije izazvao neželjene efekte na parenje ili plodnost pacova, nije pokazao teratogenost i nije uticao na rast, razvoj i reproduktivne parametre potomstva.

Koncentracije ishranom uzetih doza približno su bile ekvivalentne 1,5, 3,9, i 9,7 mg fluoksetina na kg tjelesne mase.

Kod mužjaka miševa kojima je fluoksetin davan svakodnevno tokom 3 mjeseca kroz hranu u dozi približno ekvivalentnoj 31 mg/kg, zabilježeno je smanjenje testisa i hipospermatogeneza. Međutim, ove doze premašuju maksimalne podnošljive doze (MTD), s obzirom da su zabilježeni značajni znaci toksičnosti.

#### *Ispitivanja na juvenilnim životinjama*

U juvenilnim toksikološkim studijama na CD pacovima u kojima je primijenjena doza fluoksetin hidrohlorida od 30 mg/kg/dan u postnatalnom periodu od 21 do 90 dana, zabilježena je ireverzibilna testikularna degeneracija i nekroza, epididimalna epitelna vakuolizacija, nezrelost i neaktivnost ženskog reproduktivnog trakta i smanjena fertilitet. Kod mužjaka (10 do 30 mg/kg/dan) i ženki (30 mg/kg/dan) zabilježeno je kašnjenje u seksualnom sazrijevanju. Značaj ovih nalaza kod ljudi nije poznat. Pacovi koji su dobijali 30 mg/kg imali su i smanjenu dužinu femura u odnosu na kontrolnu grupu, kao i degeneraciju skeletnih mišića, nekrozu i regeneraciju. U dozi od 10 mg/kg/dan, nivo lijeka i aktivnog metabolita u plazmi životinja su bili 0,8 do 8,8 puta (fluoksetin) i 3,6 do 23,2 puta (norfluoksetin) veći u odnosu na nivo u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata. U dozi od 3 mg/kg/dan nivo lijeka i aktivnog metabolita u plazmi životinja su bili 0,04 do 0,5 puta (fluoksetin) i 0,3 do 2,1 puta (norfluoksetin) veći u odnosu na nivo u plazmi koji su obično postizani kod pedijatrijskih pacijenata.

Ispitivanja na juvenilnim miševima pokazala su da inhibicija transportera serotonina sprječava stvaranje koštane mase. Ovaj nalaz podržava i klinički nalaz. Reverzibilnost ovog procesa nije utvrđena.

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*FLUNISAN, 20 mg, tableta:*

- Silikatna mikrokristalna celuloza
- Preželatinizirani skrob
- Magnezijum-stearat
- Blau lack E 132 C.I. 73015.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

### 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

*Čuvati van domašaja i vidokruga djece.*

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

3 Al/PVC blistera sa po 10 tableta i uputstvo u osnovnoj kutiji.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

### Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

### Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

## 8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-7194/22 od 28.11.2023.

### DATUM REVIZIJE TEKSTA:

08.04.2025.