

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

FODISS 20 mg disperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje fluoksetinijev klorid, kar ustreza 20 mg fluoksetina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Ovalna, običajno izbočena, bela tableta z odtisnjenima reliefnima napisoma "FL|20" na eni strani in "G" na drugi.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### *Odrasli:*

Velike depresivne epizode.

Obsesivno kompulzivna motnja.

Bulimija nervoza: Zdravilo FODISS je indicirano kot dopolnilo psihoterapevtskemu zdravljenju za zmanjšanje prenajedanja in bruhanja.

##### *Otroci in mladostniki, stari 8 let in več:*

Zmerna do huda velika depresivna epizoda, če je po 4-6 srečanjih depresija neodzivna na psihoterapevtsko zdravljenje. Zdravljenje z antidepresivi naj se ponudi otroku ali mladostniku z zmerno do hudo veliko depresivno epizodo samo v kombinaciji s sočasnim psihoterapevtskim zdravljenjem.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Velike depresivne epizode*

Odrasli in starejši bolniki:

Priporočeni odmerek je 20 mg/dan. V 3 do 4 tednih ter kasneje je treba oceniti odmerjanje ter ga skladno s klinično presojo po potrebi prilagoditi. Kljub večji možnosti pojava neželenih učinkov pri večjih odmerkih se lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg odmerek postopno veča, do največ 60 mg (glejte poglavje 5.1). Prilagajanje odmerkov naj bo skrbno in prilagojeno posamezniku, z namenom vzdrževanja bolnikov na najmanjšem učinkovitem odmerku.

Bolnike z depresijo je potrebno zdraviti dovolj dolgo, najmanj 6 mesecev, za zagotovitev izzvenitve simptomov.

### *Obsesivno kompulzivna motnja*

Odrasli in starejši bolniki:

Priporočeni odmerek je 20 mg/dan. Kljub večji možnosti pojava neželenih učinkov pri večjih odmerkih se lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg odmerek postopno veča, do največ 60 mg.

Če po 10 tednih še vedno ni izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o smiselnosti zdravljenja s fluoksetinom. Če je bil dosežen dober terapevtski odziv, se zdravljenje lahko nadaljuje s posamezniku prilagojenim odmerjanjem. Čeprav ni sistematičnih študij, ki bi odgovorile na vprašanje, kako dolgo nadaljevati zdravljenje s fluoksetinom, je OKM (obsesivno kompulzivna motnja) kronično stanje in je razumno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja dlje kot 10 tednov pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo. Prilagajanje odmerkov naj bo skrbno in prilagojeno posamezniku, z namenom vzdrževanja bolnikov na najmanjšem učinkovitem odmerku.

Potrebo po zdravljenju je potrebno periodično ocenjevati. Nekateri zdravniki zagovarjajo sočasno vedenjsko psihoterapevtsko zdravljenje pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na farmakoterapijo.

Pri OKM dolgoročne učinkovitosti (več kot 24 tednov) niso dokazali.

### *Bulimija nervoza*

Odrasli in starejši bolniki:

Priporočeni odmerek je 60 mg/dan. Pri bulimiji nervozi dolgoročne učinkovitosti (več kot 3 mesece) niso dokazali.

### *Vse indikacije*

Odrasli:

Priporočeni odmerek se lahko zveča ali zmanjša. Odmerki, večji od 80 mg/dan, niso bili sistematično ovrednoteni.

### Pediatrična populacija

#### Otroci in mladostniki, stari 8 let in več (zmerna do huda velika depresivna epizoda)

Uvedbo zdravila in nadzor bolnika mora izvajati zdravnik specialist. Začetni odmerek je 10 mg/dan fluoksetina v tekoči obliki. Prilagajanje odmerkov mora biti skrbno in prilagojeno posamezniku, z namenom vzdrževanja bolnikov na najmanjšem učinkovitem odmerku. Po 1 do 2 tednih zdravljenja je odmerek mogoče povečati na 20 mg/dan. Izkušnje iz kliničnih preskušanj z odmerki, večjimi od 20 mg fluoksetina na dan, so minimalne. Podatki o zdravljenju, daljšem od 9 tednov, so omejeni.

Otroci z manjšo telesno maso

Zaradi višjih vrednosti v plazmi pri otrocih z majhno telesno maso je terapevtski odziv mogoče doseči z manjšimi odmerki (glejte poglavje 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih z ustreznim odgovorom na zdravljenje je po 6 mesecih potrebno ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja. V kolikor kliničnega izboljšanja v 9 tednih ni mogoče doseči, je potrebno razmisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

### Starejši

Pri povečevanju odmerka je priporočljiva previdnost in dnevni odmerek na splošno ne sme preseči 40 mg. Največji priporočeni odmerek je 60 mg/dan.

### Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2) ali pri bolnikih, pri katerih imajo lahko zdravila, ki jih jemljejo sočasno, medsebojna delovanja z zdravilom FODISS (glejte poglavje 4.5), je potrebno razmisliti o uporabi manjših odmerkov ali daljših razmikov med odmerki (npr. 20 mg vsak drugi dan).

### *Odtegnitveni simptomi, opaženi pri prenehanju zdravljenja s fluoksetinom*

Nenadnemu prenehanju zdravljenja se je treba izogniti. Pri prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom je treba odmerke zmanjševati postopoma, in sicer v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se pri zmanjševanju odmerka ali pri prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki so za bolnika nevzdržni, je treba razmisliti o ponovnem dajanju predhodno predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

### Način uporabe

peroralna uporaba

Fluoksetin lahko bolnik zaužije v obliki enega odmerka ali deljenih odmerkov, v času obroka ali med obroki.

Ko bolnik preneha z jemanjem zdravila, bodo učinkovine prisotne v telesu še več tednov. To je potrebno upoštevati pri začetku ali ukinitvi zdravljenja.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Fluoksetin je kontraindiciran v kombinaciji z ireverzibilnimi, neselektivnimi zaviralci MAO (npr. iproniazidom) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Fluoksetin je kontraindiciran v kombinaciji z metoprololom, ki se uporablja pri srčnem popuščanju (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Pediatrična populacija - otroci in mladostniki, mlajši od 18 let*

S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, kljubovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Zdravilo FODISS se lahko uporablja samo pri otrocih in mladostnikih, starih od 8 do 18 let za zdravljenje zmernih do hudih velikih depresivnih epizod, ne sme pa se ga uporabljati za druge indikacije. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, je potrebno bolnika natančno spremljati zaradi pojava simptomov samomorilnosti. Poleg tega so na voljo le omejeni podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, spolno zrelostjo in kognitivnim, čustvenim in vedenjskim razvojem (glejte poglavje 5.3).

V 19-tedenskem kliničnem preskušanju so pri otrocih in mladostnikih, ki so jih zdravili s fluoksetinom, opažali manjši porast telesne višine in telesne mase (glejte poglavje 5.1). Niso dokazali, ali obstaja vpliv na doseganje normalne telesne višine odraslega. Možnosti zaostanka v puberteti ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3). Zato je med in po končanem zdravljenju s fluoksetinom potrebno nadzorovati rast in pubertetni razvoj (telesno višino, maso in stopnjo zrelosti po TANNER-ju). Če je kateri koli od obeh upočasnen, je treba razmisliti o nasvetu pediatra.

V pediatričnih preskušanjih so pogosto poročali o pojavu manije in hipomanije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočljivo redno nadzorovanje z namenom odkritja pojava manije/hipomanije. V kolikor se pojavi manična faza, je potrebno zdravljenje s fluoksetinom prekiniti.

Pomembno je, da se zdravnik, ki zdravljenje predpiše, z otrokom/mladostnikom in/ali njegovimi starši natančno pogovori o tveganjih in koristih zdravljenja.

### *Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje*

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje z zdravljenjem z antidepressivi kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje fluoksetin. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih, ki imajo s samomorom povezane dogodke v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepressivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepressivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja, kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem.

Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da so takšni simptomi prisotni, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### *Srčno-žilni učinki*

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji, vključno s torsade de pointes (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Fluoksetin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z naslednjimi stanji: prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT, družinsko anamnezo podaljšanega intervala QT ali ostalimi kliničnimi stanji, ki so predispozicija za pojav aritmij (npr. hipokaliemijo, hipomagneziemijo, bradikardijo, akutnim miokardnim infarktom ali dekompenziranim srčnim popuščanjem) ali povečano izpostavljenostjo fluoksetinu (npr. jetrno okvaro) ali pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki povzročajo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo je potrebno razmisliti o EKG pregledu pred začetkom zdravljenja. V kolikor se pojavijo znaki srčne aritmije med zdravljenjem s fluoksetinom, je potrebno zdravljenje prekiniti in izvesti EKG.

### *Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO (npr. iproniazid)*

Pri bolnikih, ki so prejeli selektivni zaviralec privzema serotonina (SSRI) v kombinaciji z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze (MAOI), so poročali o posameznih primerih resnih reakcij in v nekaterih primerih celo o reakcijah s smrtnim izidom.

Ti primeri so se kazali z značilnostmi, podobnimi serotoninskemu sindromu (kar lahko zamešamo z (ali diagnosticiramo kot) nevroleptični maligni sindrom). Bolnikom s tovrstnimi stanji lahko koristita ciproheptadin ali dantrolen. Simptomi medsebojnega delovanja z zdravili MAOI vključujejo hipertermijo, rigidnost, mioklonus, avtonomno nestabilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe duševnega stanja, vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo in skrajno vznemirjenostjo, ki napreduje do delirija in kome. Zdravljenje s fluoksetinom v kombinaciji z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ker zaviralci MAO v telesu učinkujejo še 2 tedna po prenehanju jemanja, se sme zdravljenje s fluoksetinom začeti šele 2 tedna po prenehanju jemanja ireverzibilnega neselektivnega zaviralca MAO. Podobno mora po prenehanju zdravljenja s fluoksetinom miniti vsaj 5 tednov, preden se začne zdravljenje z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO.

#### *Serotoninski sindrom ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobni dogodki*

V zvezi z zdravljenjem s fluoksetinom so redko poročali o nastanku serotoninskega sindroma ali o dogodkih, podobnih nevroleptičnemu malignemu sindromu, še zlasti, če so bolniki jemali fluoksetin v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili (med drugim L-triptofanom), buprenorfinom in/ali nevroleptičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Ker lahko ti sindromi povzročijo potencialno smrtno nevarna stanja, je potrebno zdravljenje s fluoksetinom ukiniti, če nastopijo takšni dogodki (zanje so značilni skupki simptomov, kot je hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna nestabilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe duševnega stanja vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo in skrajno vznemirjenostjo, ki napreduje do delirija in kome) in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje.

#### *Manija*

Antidepresive se pri bolnikih z manijo ali hipomanijo v anamnezi uporablja previdno. Kot pri vseh antidepresivih je potrebno fluoksetin ukiniti pri vsakem bolniku, pri katerem se začne manična faza.

#### *Krvavitve*

Pri jemanju SSRI so poročali o nenormalnih kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpure. O ekhimozah so poročali kot o občasnih dogodkih med zdravljenjem s fluoksetinom. Redko so poročali o drugih krvavitvah (npr. ginekoloških krvavitvah, krvavitvah v prebavilih in drugih kožnih ali sluzničnih krvavitvah). Pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, je potrebna previdnost, zlasti ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, kot so klozapin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila), ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5). Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

#### *Epileptični napadi*

Pri jemanju antidepresivov obstaja potencialno tveganje za epileptične napade, zato je potrebno, kot pri drugih antidepresivih, tudi fluoksetin uvesti previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi. Zdravljenje je potrebno ukiniti pri vsakem bolniku, ki dobi epileptične napade ali pri katerem se poveča pogostnost epileptičnih napadov. Fluoksetinu se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilnimi bolezenskimi stanji z epileptičnimi napadi ali z epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je potrebno skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5).

#### *Elektrokonvulzivna terapija (EKT)*

Pri bolnikih, zdravljenih s fluoksetinom, ki so prejeli tudi EKT, so redko poročali o podaljšanih epileptičnih napadih, zato je priporočljiva previdnost.

#### *Tamoksifen*

Fluoksetin, močan zaviralec CYP2D6, lahko povzroči zmanjšanje koncentracij endoksifena, enega najpomembnejših aktivnih presnovkov tamoksifena. Med zdravljenjem s tamoksifenom se je uporabi fluoksetina, če je le mogoče, potrebno izogibati (glejte poglavje 4.5).

#### *Akatizija/psihomotorični nemir*

Uporabo fluoksetina povezujejo s pojavom akatizije, za katero so značilni neprijeten ali nadležen subjektiven občutek nemira in potreba po pogostem premikanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost sedeti ali stati mirno. To se najpogosteje pojavi v prvih tednih zdravljenja. Pri bolnikih z naštetimi simptomi bi bilo povečanje odmerka lahko škodljivo.

#### *Sladkorna bolezen*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s SSRI spremeni urejenost glikemije. Med zdravljenjem s fluoksetinom se je včasih pojavila hipoglikemija, hiperglikemija pa po ukinitvi zdravljenja. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnega hipoglikemičnega zdravila.

#### *Delovanje jeter in ledvic*

Fluoksetin se obsežno presnovi v jetrih in se izloča z ledvicami. Pri bolnikih s pomembnimi motnjami delovanja jeter je priporočljiv manjši odmerek, npr. odmerjanje vsak drugi dan. Ko so bolnikom s hudim ledvičnim popuščanjem (GFR < 10 ml/min), ki so potrebovali dializo, dajali fluoksetin v odmerku 20 mg/dan 2 meseca, ni bilo nikakršnih razlik v plazemski koncentraciji fluoksetina ali norfluoksetina v primerjavi s kontrolno skupino preiskovancev z normalnim delovanjem ledvic.

#### *Izpuščaj in alergijske reakcije*

Poročali so o izpuščaju, anafilaktoidnih dogodkih in progresivnih sistemskih dogodkih, ki so včasih resni (prizadenejo kožo, ledvice, jetra ali pljuča). Ob pojavu izpuščaja ali drugih alergijskih pojavov, pri katerih ni mogoče ugotoviti druge etiologije, je potrebno fluoksetin ukiniti.

#### *Zmanjšanje telesne mase*

Pri bolnikih, ki jemljejo fluoksetin, lahko pride do zmanjšanja telesne mase, ki pa je običajno sorazmerno začetni telesni masi.

#### *Spolna disfunkcija:*

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

#### *Odtegnitveni simptomi, opaženi pri prenehanju zdravljenja s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI)*

Pri prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti pri nenadnem prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 60 % bolnikov, tako v skupini s fluoksetinom, kot tudi v skupini s placebom. Od neželenih učinkov je bilo resnih 17 % v skupini s fluoksetinom in 12 % v skupini s placebom.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, tudi od trajanja zdravljenja, odmerka in hitrosti zmanjševanja odmerka. Najpogosteje so poročali o omotici, senzornih motnjah (vključno s parestezijo), motnjah spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), asteniji, vznemirjenosti ali anksioznosti, navzei in/ali bruhanju, tremorju in glavobolu. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, čeprav so lahko pri nekaterih bolnikih zelo intenzivni. Običajno se pojavijo v prvih dneh po prenehanju zdravljenja. V splošnem so ti simptomi prehodni in izzvenijo v dveh tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dalj časa (2 - 3 mesece ali več). Zaradi tega je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka do prenehanja zdravljenja s fluoksetinom, ki poteka v obdobju vsaj 1 – 2 tednov, odvisno od bolnikovih potreb (glejte poglavje 4.2).

#### *Midriaza*

V povezavi s fluoksetinom so poročali o midriazi, zato je potrebna previdnost pri predpisovanju fluoksetina bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali bolnikom s tveganjem za pojav akutnega glavkoma z ozkim zakotjem.

#### *Pomožne snovi:*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Razpolovni čas:*

Pri obravnavi farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili (npr. pri prehodu s fluoksetina na druge antidepresive) je potrebno upoštevati dolg razpolovni čas izločanja tako fluoksetina kot norfluoksetina (glejte poglavje 5.2).

### Kontraindicirane kombinacije

#### *Ireverzibilni neselektivni zaviralci monoaminooksidaze (npr. iproniazid)*

Pri bolnikih, ki so prejeli selektivni zaviralec privzema serotonina (SSRI) v kombinaciji z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze (MAOI), so poročali o posameznih primerih resnih reakcij in v nekaterih primerih celo o reakcijah s smrtnim izidom.

Ti primeri so se kazali z značilnostmi, podobnimi serotoninskemu sindromu (kar lahko zamešamo z (ali diagnosticiramo kot) nevroleptični maligni sindrom). Bolnikom s tovrstnimi stanji lahko koristita ciproheptadin ali dantrolen. Simptomi medsebojnega delovanja z zdravili MAOI vključujejo hipertermijo, rigidnost, mioklonus, avtonomno nestabilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe duševnega stanja, vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo in skrajno vznemirjenostjo, ki napreduje do delirija in kome. Zdravljenje s fluoksetinom v kombinaciji z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ker zaviralci MAO v telesu učinkujejo še 2 tedna po prenehanju jemanja, se sme zdravljenje s fluoksetinom začeti šele 2 tedna po prenehanju jemanja ireverzibilnega neselektivnega zaviralca MAO. Podobno mora po prenehanju zdravljenja s fluoksetinom miniti vsaj 5 tednov, preden se začne zdravljenje z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO.

#### *Metoprolol, ki se uporablja pri srčnem popuščanju*

Fluoksetin zavira presnovo metoprolola, zato se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov metoprolola, vključno s pretirano bradikardijo (glejte poglavje 4.3).

### Nepriporočljive kombinacije

#### *Tamoksifen:*

V literaturi poročajo o farmakokinetičnih interakcijah med zaviralci CYP2D6 in tamoksifenom in kažejo na 65 – 75 % zmanjšanje plazemskih koncentracij ene od najbolj aktivnih oblik tamoksifena, t.j. endoksifena. V nekaterih študijah so pri sočasni uporabi nekaterih SSRI poročali o zmanjšani učinkovitosti tamoksifena. Zmanjšanja učinka tamoksifena ni mogoče izključiti, zato se je sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2D6 (vključno s fluoksetinom) potrebno izogniti, kadar je le mogoče (glejte poglavje 4.4).

#### *Alkohol*

V formalnih testiranjih fluoksetin ni zvečal koncentracije alkohola v krvi ali okreplil učinkov alkohola, vendar kombiniranje zdravljenja s SSRI in alkohola ni priporočljivo.

#### *Zaviralci MAO-A, vključno z linezolidom in metiltioninijevim kloridom (metilenskim modrilom)*

Sočasna uporaba s fluoksetinom lahko poveča tveganje za serotoninski sindrom, ki vključuje: drisko, tahikardijo, potenje, tremor, zmedenost ali komo. V kolikor se sočasni uporabi s fluoksetinom ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično spremljanje bolnika in sočasno dajanje učinkovin je potrebno začeti z manjšimi odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### *Mekitazin*

Fluoksetin zavira presnovo mekitazina, zato se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov mekitazina (kot je podaljšanje intervala QT).

### Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

#### *Fenitoin*

Pri kombiniranem zdravljenju s fluoksetinom so opažali spremembe koncentracije fenitoina v krvi. V nekaterih primerih so nastopili znaki toksičnosti. Razmisliti je potrebno o uporabi konzervativnih shem titracije odmerka za sočasno dano zdravilo in spremljanju kliničnega stanja bolnika.

*Serotoninergična zdravila (litij, buprenorfin, tramadol, triptani, triptofan, selegilin (MAOI-B), šentjanževka (Hypericum perforatum))*

Pri sočasni uporabi SSRI in drugih zdravil s serotoninergičnim učinkom so poročali o primerih blagega serotonininskega sindroma. Pri sočasni uporabi fluoksetina in teh zdravil je potrebna previdnost in natančnejše ter pogostejše klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba s triptani dodatno poveča tveganje za koronarno vazokonstrikcijo in hipertenzijo.

*Podaljšanje intervala QT*

Farmakokinetičnih in farmakodinamičnih študij med fluoksetinom in drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT, niso izvedli. Dodatnega učinka fluoksetina na ta zdravila ni mogoče izključiti, zato je pri sočasni uporabi fluoksetina in zdravil, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. fenotiazinski derivati, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, nekatera protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin), antimalariki, še posebej halofantrin, določeni antihistaminiki (astemizol, mizolastin), potrebna previdnost (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

*Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (peroralni antikoagulanti, ne glede na njihov mehanizem delovanja, zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili)*

Tveganje za povečano krvavenje. Pri sočasni uporabi fluoksetina in peroralnih antikoagulantov je potrebno klinično spremljanje in pogostejše spremljanje INR. Med jemanjem fluoksetina in po prenehanju jemanja je lahko potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

*Ciproheptadin*

Poročali so o posameznih primerih zmanjšane učinkovitosti fluoksetina kot antidepresiva pri sočasni uporabi s ciproheptadinom.

*Zdravila, ki inducirajo hiponatriemijo*

Hiponatriemija je neželeni učinek fluoksetina. Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki so povezana s hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin in okskarbazepin) lahko vodi do povečanega tveganja (glejte poglavje 4.8).

*Zdravila, ki znižujejo epileptogeni prag*

Epileptični napadi so neželeni učinek fluoksetina. Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki lahko znižajo prag za epileptični napad (npr. triciklični antidepresivi, ostali selektivni zaviralci privzema serotonina, fenotiazini, butirofenoni, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) lahko vodi do povečanega tveganja.

*Ostala zdravila, ki se presnavljajo prek CYP2D6*

Fluoksetin je močan zaviralec encima CYP2D6, tako lahko sočasna uporaba z zdravili, ki se prav tako presnavljajo prek tega encima, vodi do medsebojnega delovanja. To velja zlasti za zdravila, ki imajo ozko terapevtsko okno (kot so flekainid, propafenon in nebivolol) ali tista, ki jih titriramo, velja pa tudi za atomoksetin, karbamazepin, triciklične antidepresive in risperidon. Začetni odmerek ali kasnejša prilagoditev odmerka teh zdravil naj bosta najmanjša možna odmerka v odmernem intervalu. To velja tudi v primeru, ko je bil fluoksetin uporabljen v preteklih 5 tednih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije so pokazale povečano tveganje za srčno-žilne okvare, povezane z uporabo fluoksetina v prvem trimesečju nosečnosti. Mehanizem ni znan. Podatki kažejo, da je



tveganje, da bo imel novorojenček srčno-žilno okvaro, če je mati jemala fluoksetin, v območju 2 primera na 100 nosečnosti. Pri splošni populaciji je pričakovana pogostnost takšnih okvar približno 1 primer na 100 nosečnosti.

Epidemiološki podatki so pokazali, da je uporaba SSRI v nosečnosti, posebej v pozni nosečnosti, lahko povečala tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije novorojenčka (PPHN).

Opazovano tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. Pri splošni populaciji je pogostnost PPHN 1 do 2 primera na 1000 nosečnosti.

Fluoksetina se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s fluoksetinom in opravičuje potencialno tveganje za plod. Med nosečnostjo se je treba izogniti nenadnemu prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Potrebna je previdnost pri uporabi fluoksetina med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti ali tik pred porodom, ker so pri novorojenčkih teh mater poročali o naslednjih učinkih: razdražljivosti, tresenju, hipotoniji, vztrajnem jokanju, težavah pri sesanju ali motnjah spanja. Ti simptomi kažejo na serotoninergične učinke ali odtegnitveni sindrom. Čas do pojava in trajanje teh simptomov sta lahko povezana z dolgim razpolovnim časom fluoksetina (4 - 6 dni) in njegovega aktivnega presnovka, norfluoksetina (4 – 16 dni).

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Dojenje

Znano je, da se fluoksetin in njegov aktivni presnovek norfluoksetin pri človeku izločata v materino mleko. Pri dojenih dojenčkih so poročali o neželenih učinkih. Če je zdravljenje s fluoksetinom nujno potrebno, je treba razmisliti o prekinitvi dojenja; če pa se z dojenjem nadaljuje, je potrebno predpisati najmanjši učinkoviti odmerek fluoksetina.

#### Plodnost

Podatki na živalih kažejo, da lahko fluoksetin vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Spontana poročila o uporabi nekaterih SSRI pri ljudeh kažejo, da je vpliv na kakovost sperme reverzibilen. Vpliva na plodnost pri ljudeh do sedaj niso opazili.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Fluoksetin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Čeprav so raziskave pokazale, da fluoksetin ne vpliva na psihomotorične sposobnosti pri zdravih prostovoljcih, lahko katero koli psihoaktivno zdravilo okrne presojo ali zmanjša spretnost. Bolnikom se svetuje, naj se izogibajo vožnji avtomobila ali upravljanju nevarnih strojev, dokler ne bodo dovolj prepričani, da zdravilo nima vpliva na njihove psihomotorične sposobnosti.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### a) Povzetek varnostnega profila

Pri zdravljenju s fluoksetinom so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobolu, navzei, nespečnosti, utrujenosti in driski. Jakost in pogostnost neželenih učinkov lahko upadeta z nadaljevanjem zdravljenja in običajno ne vodita do ukinitve zdravljenja.

#### b) Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Spodnja tabela prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili pri zdravljenju s fluoksetinom pri odraslih in pri pediatrični populaciji. Nekateri od teh neželenih učinkov so skupni z drugimi SSRI.

Iz kliničnih preskušanj pri odraslih (n = 9297) in iz spontanih poročil so bile izračunane naslednje pogostnosti.

Ocenjena pogostnost: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ). Znotraj posameznega razreda so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				
			trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			anafilaktična reakcija, serumska bolezen	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				
			neustrezno izločanje ADH	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšan apetit <sup>1</sup>		hiponatriemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>				
nespečnost <sup>2</sup>	tesnoba, nervoznost, nemir, napetost, zmanjšana spolna sla <sup>3</sup> , motnje spanja, nenormalne sanje <sup>4</sup>	depersonalizacija, privzdignjeno razpoloženje, evforija, motnje mišljenja, motnje doseganja orgazma <sup>5</sup> , bruksizem, samomorilne misli in samomorilno vedenje <sup>6</sup>	hipomanija, manija, halucinacije, agitacija, panični napadi, zmedenost, jecljanje, agresija	
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol	motnje pozornosti, omotica, motnje okušanja, letargija, zaspanost <sup>7</sup> , tremor	psihomotorični nemir, diskinezija, ataksija, motnje ravnotežja, mioklonus, spominske motnje	konvulzije, akatzija, bukoglosalni sindrom, serotoninski sindrom	
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid	midriaza		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus		
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije, podaljšanje intervala QT na EKG (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		ventrikularna aritmija, ki vključuje torsade de pointes	
<i>Žilne bolezni</i>				
	zardevanje <sup>9</sup>	hipotenzija	vaskulitis, vazodilatacija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
	zehanje	dispneja, epistaksa	faringitis, dogodki, povezani s pljuči (vključno z vnetnimi procesi različne histopatologije in/ali fibrozo) <sup>10</sup>	
<i>Bolezni prebavil</i>				
driska, navzea	bruhanje, dispepsija, suha usta	disfagija, krvavitev v prebavilih <sup>11</sup>	bolečina v požiralniku	

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				
				idiosinkratični hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	izpuščaj <sup>12</sup> , urtikarija, pruritus, čezmerno znojenje	alopecija, povečana nagnjenost k nastanku modric, hladen pot	angioedem, ekhimoza, preobčutljivost na svetlobo, purpura, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
	artralgija	trzanje mišic	mialgija	
<i>Bolezni sečil</i>				
	pogosto odvajanje seča <sup>13</sup>	disurija	retencija seča, moteno odvajanje seča	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	ginekološke krvavitve <sup>14</sup> , erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije <sup>15</sup>	motnje spolnih funkcij	galaktoreja, hiperprolaktinemija, priapizem	poporodna krvavitve <sup>17</sup>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
Utrujenost <sup>16</sup>	občutek živčnosti, mrazenje	slabo počutje, nenormalno počutje, občutek mraza, občutek vročine	krvavitev sluznic	
<i>Preiskave</i>				
	zmanjšanje telesne mase	povečane vrednosti transaminaze, povečane vrednosti gama-glutamil transferaze		

<sup>1</sup> Vključno z anoreksijo.

<sup>2</sup> Vključno z zgodnjim jutranjim bujenjem, težavami z uspavanjem, prebujanjem čez noč.

<sup>3</sup> Vključno z izgubo spolne sle.

<sup>4</sup> Vključno z nočnimi morami.

<sup>5</sup> Vključno z anorgazmijo.

<sup>6</sup> Vključno z izvršenim samomorom, depresijo s samomorilnostjo, namernim samopoškodovanjem, razmišljanjem o samopoškodovanju, samomorilnim vedenjem, razmišljanjem o samomoru, poskusom samomora, morbidnimi mislimi, samopoškodovalnim vedenjem. Omenjeni simptomi so lahko odraz osnovne bolezni.

<sup>7</sup> Vključno s hipersomnijo, sedacijo.

<sup>8</sup> Na osnovi odčitkov EKG v kliničnih študijah.

<sup>9</sup> Vključno z oblivi toplote.

<sup>10</sup> Vključno z atelektazo, intersticijsko boleznijo pljuč, pnevmonitisom.

<sup>11</sup> Vključno z najpogostejšo krvavitvijo dlesni, hematemezo, hematohezijo, rektalno hemoragijo, hemoragično drisko, meleno in gastrično ulcerozno hemoragijo.

<sup>12</sup> Vključno z izpuščajem, eritemom, eksfoliativnim, vročinskim, eritematoznim, folikularnim, generaliziranim, makuloznim, makulopapuloznim, morbiliformnim, papuloznim, pruritičnim, vezikularnim, umbilikalno eritemskim izpuščajem.

<sup>13</sup> Vključno s polakiurijo.

<sup>14</sup> Vključno s cervikalno hemoragijo, uterino disfunkcijo, uterino, genitalno hemoragijo, menometroragijo, menoragijo, metroragijo, polimenorejo, pomenopavzalno, uterino, vaginalno hemoragijo.

<sup>15</sup> Vključno z nezmožnostjo ejakulacije, motnjami ejakulacije, prezgodnjo, zapoznelo, retrogradno ejakulacijo.

<sup>16</sup> Vključno z astenijo.

<sup>17</sup> O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

c) Opis izbranih neželenih učinkov

*Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:*

Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s fluoksetinom so bili opaženi primeri samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

*Zlomi kosti:*

Epidemiološke študije, izvedene pri bolnikih, starih 50 let ali več, so pokazale povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki jemljejo SSRI ali triciklične antidepresive. Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan.

*Odtegnitveni simptomi, ki so jih opažali ob prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom:*

Prekinitev zdravljenja običajno povzroči odtegnitvene simptome. Najpogosteje so poročali o naslednjih simptomih: omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijami), motnjah spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), asteniji, razdražljivosti ali tesnobi, navzei in/ali bruhanju, tremorju in glavobolu. Ti dogodki so večinoma blagi do zmerni in spontano izzvenijo, vendar pa so lahko pri nekaterih zelo izraženi ali trajajo dlje (glejte poglavje 4.4). Ko zdravljenje s fluoksetinom ni več potrebno, se priporoča ukinjanje zdravila s postopnim manjšanjem odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

d) Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

Spodaj opisane neželene učinke so v tej populaciji opažali bodisi specifično bodisi z drugačno pogostnostjo. Pogostnost neželenih učinkov temelji na izpostavljenosti pediatrične populacije v kliničnih preskušanjih (n = 610).

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o s samomorom povezanih vedenjih (poskus samomora in samomorilne misli), sovražnosti (poročani dogodki vključujejo: jezo, razdražljivost, agresijo, agitacijo, aktivacijski sindrom), maničnih reakcijah, vključno z manijo in hipomanijo (ti bolniki niso imeli predhodnih epizod) in epistaksi ter so jih pogosteje opažali pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

V klinični uporabi so poročali o posameznih primerih zastoja v rasti (glejte poglavje 5.1).

V pediatričnih kliničnih preskušanjih je bilo zdravljenje s fluoksetinom povezano z zmanjšanjem vrednosti alkalne fosfataze.

V pediatrični klinični uporabi so poročali o posameznih primerih neželenih učinkov, ki lahko nakazujejo zapoznelo spolno dozorevanje ali spolno disfunkcijo (glejte poglavje 5.3).

**Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: + 386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Primeri prevelikega odmerjanja samega fluoksetina običajno potekajo v blagi obliki. Med simptome prevelikega odmerjanja sodijo slabost, bruhanje, epileptični napadi, motnje delovanja srčno-žilnega sistema z razponom od asimptomatičnih aritmij (vključno z nodalnim ritmom in ventrikularnimi aritmijami) ali EKG sprememb, ki pokažejo podaljšanje intervala QTc do srčnega zastoja (vključno z zelo redkimi primeri torsade de pointes), motnjami delovanja pljuč in znaki spremenjenega stanja osrednjega živčevja od ekscitacije do kome. Smrtni primeri, ki so jih pripisali prevelikemu odmerjanju samega fluoksetina, so bili izjemno redki.

### Zdravljenje

Priporočljivo je spremljanje srčnega delovanja in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatičnimi in podpornimi ukrepi. Specifični antidot ni znan.

Malo je verjetno, da bi bolniku koristile forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjalne transfuzije. Aktivno oglje, ki se ga lahko uporablja s sorbitolom, je lahko enako ali bolj učinkovito od emeze ali izpiranja želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je potrebno upoštevati možnost, da je bolnik morda zaužil več zdravil. Pri bolnikih, ki so zaužili prevelike količine tricikličnega antidepressiva, je lahko potreben daljši čas strogega zdravniškega nadzora, če hkrati jemljejo tudi fluoksetin oz. so ga jemali pred kratkim.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni zaviralci privzema serotonina, oznaka ATC: N06AB03

### Mehanizem delovanja

Fluoksetin je selektiven zaviralec privzema serotonina in to je verjetno tudi njegov mehanizem delovanja. Fluoksetin praktično nima nobene afinitete za druge receptorje, kot so  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  in  $\beta$  adrenergični, serotoninški, dopaminergični, histaminski<sub>1</sub>, muskarinski in GABA receptorji.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Velike depresivne epizode:*

Klinična preskušanja pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami so bila opravljena v primerjavi s placebom in aktivnimi kontrolnimi zdravili. Pokazali so, da je fluoksetin pomembno bolj učinkovit od placeba, merjeno po lestvici za oceno depresije po Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). V teh študijah je fluoksetin dosegel pomembno večjo pogostnost odziva (opredeljeno kot 50 % zmanjšanje rezultata po lestvici HAM-D) in remisij v primerjavi s placebom.

#### *Odgovor na odmerek:*

V študijah z določenimi odmerki zdravila pri bolnikih z veliko depresijo je krivulja odgovora na odmerek ravna, kar glede učinkovitosti ne kaže na prednost večjih odmerkov pred predpisanimi. Klinične izkušnje pa kažejo, da je večja titracija za nekatere bolnike lahko koristna.

#### *Obsesivno kompulzivna motnja:*

Kratkotrajna preskušanja (krajša od 24 tednov) so pokazala, da je fluoksetin pomembno bolj učinkovit od placeba. Pri odmerku 20 mg/kg na dan je bil dosežen terapevtski učinek, pri večjih odmerkih (40 ali 60 mg/dan) pa je bila pogostnost odziva večja. Dolgotrajne študije (podaljšana faza treh kratkotrajnih študij in študija preprečevanja relapsov) niso pokazale učinkovitosti.

#### *Bulimija nervoza:*

Kratkotrajna preskušanja (krajša od 16 tednov) pri ambulantno zdravljenih bolnikih, ki so izpolnjevali kriterije DSM-III-R za bulimijo nervozo, so pokazala, da je fluoksetin v odmerku 60 mg/dan pomembno bolj učinkovit od placeba za zmanjšanje prenajedanja, bruhanja in odvajalnih aktivnosti, sklepi glede dolgoročne učinkovitosti pa niso bili mogoči.

#### *Predmenstrualna disforična motnja:*

Opravljene sta bili dve s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah, ki so izpolnjevale diagnostične kriterije po DSM-IV za predmenstrualno disforično motnjo (PMDD). Bolnice so v študijo vključili le, če so imele dovolj izražene simptome, ki so motili njihovo družabno in poklicno življenje in odnose z drugimi; tiste, ki so jemale peroralne kontraceptive, pa so bile izključene iz sodelovanja v študiji. V prvi študiji neprekinjenega odmerjanja po 20 mg na dan v času 6 ciklov so opazili izboljšanje pri parametru primarne učinkovitosti (razdražljivost, zaskrbljenost in disforija). V drugi študiji z intermitentnim odmerjanjem zdravila v lutealni fazi (20 mg na dan 14 dni) v času 3 ciklov so opazili izboljšanje pri parametru primarne učinkovitosti (rezultat na podlagi vsakodnevnega beleženja jakosti težav - Daily Record of Severity of Problems). Na podlagi teh študij ni mogoče sprejeti dokončnih sklepov glede učinkovitosti in dolžine zdravljenja.

#### Pediatrična populacija

##### *Velike depresivne epizode (otroci in mladostniki):*

Izvedli so klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več, v primerjavi s placebom. V dveh kratkotrajnih vodilnih študijah so z oceno zmanjšanja skupne vrednosti na revidirani ocenjevalni lestvici depresije v otroštvu (Childhood Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R) in vrednosti na lestvici kliničnega vtisa o izboljšanju (Clinical Global Impression of Improvement; CGI-I) pokazali, da je fluoksetin v odmerku 20 mg značilno bolj učinkovit v primerjavi s placebom. V obeh študijah so bolniki izpolnjevali kriterija za zmerno do hudo veliko depresivno motnjo (po kriterijih DSM-III ali DSM-IV) na podlagi treh različnih ocen otroških psihiatrov v praksi. Učinkovitost v preskušanjih s fluoksetinom je lahko odvisna od vključevanja izbranih bolnikov (populacije bolnikov, ki v obdobju 3 – 5 tednov niso spontano okrevali in katerih depresija je vztrajala ne glede na prejšnjo oskrbo). Obstajajo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravljenja, daljšega od 9 tednov. Na splošno je bila učinkovitost fluoksetina zmerna. Stopnje odzivnosti (primarna končna vrednost, opredeljena kot 30 % zmanjšanje vrednosti na lestvici CDRS-R) so pokazale statistično značilno razliko v eni izmed dveh vodilnih študij (58 % za skupino, ki je jemala fluoksetin in 32 % za skupino, ki je jemala placebo,  $P = 0,013$  in 65 % za skupino, ki je jemala fluoksetin in 54 % za skupino, ki je jemala placebo,  $P = 0,093$ ). V obeh študijah so bile srednje absolutne spremembe na lestvici CDRS-R od osnovne do končne vrednosti 20 za skupino, ki je jemala fluoksetin in 11 za skupino, ki je jemala placebo,  $P = 0,002$  in 22 za skupino, ki je jemala fluoksetin in 15 za skupino, ki je jemala placebo,  $P < 0,001$ .

##### *Učinki na rast (otrok in mladostnikov), glejte poglavji 4.4. in 4.8:*

Po 19 tednih zdravljenja so pediatrični bolniki, ki so se zdravili s fluoksetinom, v kliničnem preskušanju pridobili v povprečju 1,1 cm manj telesne višine ( $p = 0,004$ ) in 1,1 kg manj telesne mase ( $p = 0,008$ ) v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo.

V ustrezni retrospektivni kontrolni opazovalni študiji, kjer je izpostavljenost fluoksetinu trajala povprečno 1,8 leta, glede na pričakovane rezultate rasti v višino, glede na ustrezne kontrolne skupine, ki niso bile zdravljene (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ), pri zdravljenih posameznikih niso opazili sprememb v rasti.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Fluoksetin se po peroralni uporabi dobro absorbira iz prebavil. Uživanje hrane ne vpliva na njegovo biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Fluoksetin se obsežno veže na plazemske beljakovine (približno 95 %) in se obsežno porazdeli (volumen porazdelitve: 20 do 40 l/kg). Plazemske koncentracije ravnovesnega stanja so dosežene po večtedenskem jemanju zdravila. Koncentracije ravnovesnega stanja po daljšem jemanju zdravila so podobne koncentracijam, doseženim po 4 do 5 tednih.

### Biotransformacija

Fluoksetin ima nelinearen farmakokinetični profil z učinkom prvega prehoda skozi jetra. Največja plazemska koncentracija je običajno dosežena od 6 do 8 ur po uporabi. Fluoksetin se obsežno presnovi s pomočjo polimorfne encima CYP2D6. Fluoksetin se presnovi predvsem v jetrih, z demetilacijo do aktivnega presnovka norfluoksetina (demetilfluoksetina).

### Izločanje

Razpolovna doba izločanja fluoksetina je od 4 do 6 dni in za norfluoksetin od 4 do 16 dni. Dolgi razpolovni dobi sta odgovorni za to, da zdravilo ostane v telesu še 5 do 6 tednov po ukinitvi zdravljenja. Izločanje poteka predvsem (približno 60 %) prek ledvic. Fluoksetin se izloča v materino mleko.

### *Posebne skupine bolnikov*

#### Starejši:

Pri zdravih starejših kinetični parametri niso spremenjeni v primerjavi z mlajšimi preiskovanci.

#### Pediatrična populacija:

Srednja koncentracija fluoksetina pri otrocih je približno 2-krat višja od opažene koncentracije pri mladostnikih ter srednja koncentracija norfluoksetina 1,5-krat višja. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so odvisne od telesne mase in so višje pri otrocih z manjšo telesno maso (glejte poglavje 4.2). Kot pri odraslih sta se fluoksetin in norfluoksetin po večkratnih peroralnih odmerkih znatno kopičila: koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 3 do 4 tednih dnevne odmerjanja.

#### Okvara jeter:

V primeru okvare jeter (alkoholna ciroza) je razpolovna doba fluoksetina povečana na 7 dni, razpolovna doba norfluoksetina pa na 12 dni. Po potrebi se uporabljajo manjši odmerki ali daljši razmiki med odmerki.

#### Okvara ledvic:

Pri bolnikih z blago, zmerno ali popolno (anurija) okvaro ledvic po dajanju enega odmerka fluoksetina kinetični parametri niso bili spremenjeni v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Po večkratnem odmerjanju lahko opazimo zvišan plato plazemskih koncentracij v ravnovesnem stanju.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Iz študij *in vitro* ter študij na živalih ni podatkov o kancerogenezi ali mutagenezi.

#### *Študije na odraslih živalih*

V reprodukcijski študiji na dveh generacijah podgan fluoksetin ni pokazal neželenih učinkov na parjenje ali plodnost podgan, ni bil teratogen in ni vplival na rast, razvoj ali reprodukcijske parametre pri potomcih.

Koncentracije fluoksetina v prehrani živali so približno ustrezale odmerkom 1,5, 3,9 oziroma 9,7 mg fluoksetina/kg telesne mase.

Pri mišjih samcih, ki so 3 mesece s prehrano dnevno prejeli fluoksetin v odmerkih, ki približno ustrezajo 31 mg/kg, so opazili zmanjšanje mase mod ter hipospermatogenezo. Vendar pa je ta raven

odmerka preseгла največji tolerančni odmerek (MTD-maximum tolerated dose), saj so opazili izrazite znake toksičnosti.

#### *Študije na mladih živalih*

V juvenilni toksikološki študiji pri CD podganah je dajanje fluoksetinijevega klorida v odmerku 30 mg/kg/dan v obdobju od 21. do 90. dne po porodu povzročilo nepovratno degeneracijo in nekrozo testisov, vakuolarizacijo epitelija epididimisa, nezrelost in neaktivnost ženskega reprodukativnega trakta in manjšo plodnost. Pojavili so se zastoji v spolnem dozorevanju pri samcih (10 in 30 mg/kg/dan) in samicah (30 mg/kg/dan). Pomen teh izsledkov za človeka ni znan. Podgane, ki so dobivale odmerke 30 mg/kg, so imele manjše dolžine stegenic v primerjavi s kontrolami, ter degeneracijo, nekrozo in regeneracijo skeletnih mišic. Pri odmerku 10 mg/kg/dan so plazemske vrednosti pri živalih dosegle približno 0,8 do 8,8-krat (fluoksetin) oziroma 3,6 do 23,2-krat (norfluoksetin) višje vrednosti v primerjavi z vrednostmi, ki jih navadno opazamo pri pediatričnih bolnikih.

Pri odmerku 3 mg/kg/dan so plazemske vrednosti pri živalih dosegle približno 0,04 do 0,5-krat (fluoksetin) oziroma 0,3 do 2,1-krat (norfluoksetin) višje vrednosti v primerjavi z vrednostmi, ki jih navadno opazamo pri pediatričnih bolnikih.

Študija pri mladih miših je pokazala, da zaviranje serotoninskega prenašalca prepreči prirastek v procesu tvorbe kosti. Zdi se, da so ta izsledke podprli klinični izsledki. Reverzibilnosti tega učinka niso ugotavljali.

Druga študija pri mladih miših (zdravljenih od 4. do 21. dne po porodu) je pokazala, da ima zaviranje serotoninskega prenašalca dolgotrajne učinke na vedenje miši. Ni informacij o tem, ali so ti učinki reverzibilni. Klinične pomembnosti tega izsledka niso ugotavljali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza,  
koloidni brezvodni silicijev dioksid,  
koruzni škrob,  
krospovidon,  
natrijev saharinat,  
magnezijev stearat,  
pepermintov prašek.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Polipropilenske plastenke s polietilenskimi natičnimi zaporkami, ki vsebujejo po 30, 100, 250 in 500 tablet



ali

polietilenske plastenke velike gostote s polipropilenskimi navojnimi zaporkami, ki vsebujejo po 100 in 250 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC/Al, ki vsebujejo po 7, 12, 14, 28 in 30 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC/Al, ki vsebujejo po 30 (30 x 1) in 100 (100 x 1) enoodmernih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/00642/001-013

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 10. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 11. 2007

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 11. 2022