

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Prozac 20 mg trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena kapsula vsebuje 20 mg fluoksetina (v obliki 22,36 mg fluoksetinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Trde kapsule.

Kapsule so zelene in rumene, z oznako 'Lilly 3105'.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### **Odrasli:**

Velike depresivne epizode.

Obsesivno-kompulzivna motnja.

Bulimija nervoza: zdravilo Prozac je indicirano kot dopolnilo psihoterapiji za zmanjšanje prenajedanja in bruhanja.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

#### Odrasli

##### *Velike depresivne epizode*

Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 20 mg na dan. V 3 do 4 tednih po začetku zdravljenja ter kasneje je treba oceniti odmerjanje in ga v skladu s klinično presojo po potrebi prilagoditi. Kljub večji možnosti pojava neželenih učinkov pri višjih odmerkih, lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg, odmerek postopno večamo do največ 60 mg (glejte poglavje 5.1). Prilagajanje odmerkov naj bo skrbno in prilagojeno posamezniku, z namenom vzdrževanja bolnikov na najnižjem učinkovitem odmerku.

Bolnike z depresijo moramo zdraviti zadosti dolgo, najmanj 6 mesecev, da zagotovimo, da so brez simptomov.

##### *Obsesivno-kompulzivna motnja*

Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 20 mg na dan. Kljub večji možnosti pojava neželenih učinkov pri višjih odmerkih, lahko pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odgovorom na 20 mg po dveh tednih, odmerek postopno večamo do največ 60 mg.

Če po 10 tednih ni izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o smiselnosti zdravljenja s fluoksetinom. Če dosežemo dober odziv na zdravljenje, lahko zdravljenje nadaljujemo s posamezniku prilagojenim odmerkom. Čeprav ni sistematičnih študij, ki bi odgovorile na vprašanje, kako dolgo nadaljevati zdravljenje s fluoksetinom, je obsesivno-kompulzivna motnja kronično stanje in je razumno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja tudi preko 10 tednov pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo. Skrbno prilagajamo odmerjanje pri vsakem posamezniku, da bolnika vzdržujemo na najnižjem učinkovitem odmerku. Redno je treba ocenjevati potrebo po zdravljenju. Nekateri zdravniki zagovarjajo sočasno vedenjsko psihoterapijo pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na farmakoterapijo. Pri obsesivno-kompulzivni motnji dolgoročne učinkovitosti (dlje kot 24 tednov) niso dokazali.

#### *Bulimija nervoza*

Odrasli in starejši: Priporočeni odmerek je 60 mg/dan. Pri bulimiji dolgoročne učinkovitosti (dlje kot 3 mesece) niso dokazali.

*Vse indikacije:* Priporočeni odmerek je možno zvišati ali znižati. Odmerkov, višjih od 80 mg/dan, niso sistematično vrednotili.

#### Starejši bolniki

Pri višanju odmerka je potrebna previdnost, odmerek pa naj v splošnem ne presega 40 mg na dan. Najvišji priporočeni odmerek je 60 mg/dan.

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 5.2) ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki bi lahko medsebojno delovala z zdravilom Prozac (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o nižjem odmerku ali manj pogostem odmerjanju (npr. 20 mg vsak drugi dan).

*Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Prozac:* Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob ukinjanju zdravljenja z zdravilom Prozac odmerek postopno zmanjšujemo v obdobju najmanj enega do dveh tednov z namenom zmanjšanja tveganja za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se med zmanjševanjem odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, moramo razmisliti o ponovni uvedbi predhodno predpisanega odmerka. Zdravnik bo kasneje morda nadaljeval z zmanjševanjem odmerka zdravila, vendar bolj postopno.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Fluoksetin je mogoče dajati kot enkratni ali deljeni odmerek, skupaj z obroki ali med njimi.

Ko je odmerjanje končano, zdravilne učinkovine zdravila ostanejo v telesu več tednov. To je treba upoštevati ob uvedbi in ob prekinitvi zdravljenja.

Odmerni obliki kapsule in peroralne raztopine sta bioekvivalentni.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

*Zaviralci monoaminooksidaze:* Poročali so o resnih in včasih usodnih reakcijah pri bolnikih, ki so prejeli selektivni zaviralec privzema serotonina v kombinaciji z zaviralcem monoaminooksidaze, ter pri bolnikih, ki so nedavno prekinili zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina in začeli zdravljenje z zaviralcem monoaminooksidaze. Zdravljenje s fluoksetinom lahko začnemo šele 2 tedna po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze in dan po prenehanju zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze.

Nekateri bolniki so kazali značilnosti, podobne serotoninškemu sindromu (ki je lahko podoben in diagnosticiran kot nevroleptični maligni sindrom). Bolnikom s takimi reakcijami lahko koristita ciproheptadin ali dantrolen. Simptomi medsebojnega delovanja z zaviralcem monoaminooksidaze vključujejo: hipertermijo, rigidnost, mioklonus, avtonomno labilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe v mentalnem stanju, ki vključujejo zmedenost, razdražljivost in skrajno vznemirjenost ter se razvijejo v delirij in koma.

Fluoksetin je torej v kombinaciji z neselektivnim zaviralcem monoaminooksidaze kontraindiciran. Prav tako mora preteči najmanj 5 tednov po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom, preden začnemo zdravljenje z zaviralcem monoaminooksidaze. Če je bil fluoksetin predpisan kronično in/ali v visokih odmerkih, je treba upoštevati daljši interval.

Kombinacijo fluoksetina z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze (npr. moklobemidom, linezolidom, metiltioninijevim kloridom (ki se imenuje tudi metilensko modrilo; reverzibilen neselektivni zaviralec MAOI) odsvetujemo. Vendar pa lahko zdravljenje s fluoksetinom uvedemo naslednji dan po prenehanju zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaze.

V posebnih primerih se lahko linezolid (antibiotik, ki je reverzibilen neselektivni zaviralec MAOI) daje v kombinaciji s fluoksetinom, če so na voljo prostori za natančno opazovanje simptomov serotoninškega sindroma in nadzorovanje krvnega tlaka.

#### **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, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Peroralno raztopino zdravila Prozac lahko uporabljamo pri otrocih in mladostnikih med 8 in 18 letom starosti le za zdravljenje zmernih do hudih velikih depresivnih epizod in ga ne smemo uporabljati za druge indikacije. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega so na voljo le omejeni podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, spolnim dozorevanjem, 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, opazili manjši porast telesne višine in telesne mase (glejte poglavje 4.8). Niso dokazali, ali obstaja vpliv na doseganje normalne telesne višine odraslega. Ne moremo izključiti možnosti zaostanka v puberteti (glejte poglavji 5.3 in 4.8). Zato moramo med in po končanem zdravljenju s fluoksetinom nadzorovati rast in pubertetni razvoj (telesno višino, maso in stopnjo zrelosti po TANNER-ju). Če je katerikoli upočasnen, je treba razmisliti o obravnavi pri pediatru.

V pediatričnih preskušanjih so pogosto poročali o maniji in hipomaniji (glejte poglavje 4.8). Zato priporočamo redno nadzorovanje z namenom odkritja manije/hipomanije. Zdravljenje s fluoksetinom prekinemo pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavi manična faza.

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

##### Izpuščaj in alergijske reakcije

Poročali so o izpuščaju, anafilaktoidnih reakcijah in progresivnih sistemskih reakcijah, včasih resnih (vključujejo kožo, ledvice, jetra ali pljuča). Ob pojavu izpuščaja ali drugih alergijskih fenomenov, za katere ne identificiramo alternativnega vzroka, moramo zdravljenje s fluoksetinom prekiniti.

##### Epileptični napadi

Epileptični napadi so možno tveganje pri antidepresivnih zdravilih. Zato je treba, podobno kot pri drugih antidepresivih, fluoksetin pri tistih bolnikih, ki so že imeli epileptične napade, uvajati postopno. Zdravljenje je treba prekiniti pri vseh bolnikih, ki dobijo epileptične napade ali se jim pogostnost

epileptičnih napadov poveča. Uporabi fluoksetina se je treba izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je treba skrbno spremljati.

### Manija

Antidepresive je treba pri bolnikih z manijo/hipomanijo v anamnezi uporabljati previdno. Kot pri vseh antidepresivih je treba zdravljenje s fluoksetinom prekiniti pri vseh bolnikih, ki vstopajo v manično fazo.

### Delovanje jeter/ledvic

Fluoksetin se obsežno presnavlja v jetrih in izloča skozi ledvice. Pri bolnikih s pomembno okvaro delovanja jeter priporočamo nižji odmerek, npr. odmerjanje vsak drugi dan. Ob dajanju fluoksetina 20 mg/dan 2 meseca bolniki s hudo ledvično odpovedjo (hitrost glomerulne filtracije < 0,17 ml/s) na dializi niso kazali razlike v plazemskih ravneh fluoksetina ali norfluoksetina v primerjavi s kontrolno skupino z normalnim ledvičnim delovanjem.

### Tamoksifen

Fluoksetin, ki je močan zaviralec CYP2D6, lahko vodi v zmanjšane koncentracije endoksifena, enega izmed najpomembnejših aktivnih metabolitov tamoksifena. Zato se je med zdravljenjem s tamoksifenom treba, kadar je to le mogoče, izogniti zdravljenju s fluoksetinom (glejte poglavje 4.5).

### Učinki na kardiovaskularni sistem

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

Pri bolnikih, ki imajo motnje kot so sindrom kongenitalnega podaljšanja intervala QT, imajo v družini podaljšanje intervala QT ali druge klinične motnje, ki lahko vodijo do aritmij (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija, bradikardija, akutni miokardni infarkt ali nekompenzirano srčno popuščanje) ali povečano izpostavljenost fluoksetinu (npr. okvara jeter), mora biti pri uporabi fluoksetina potrebna previdnost.

Če se zdravi bolnike s stabilno srčno boleznijo, je pred začetkom zdravljenja potrebno narediti EKG preiskavo. Če se med zdravljenjem s fluoksetinom pojavijo znaki srčne aritmije, je z zdravljenjem potrebno prekiniti in narediti EKG.

### Znižanje telesne mase

Pri bolnikih, ki jemljejo fluoksetin, se lahko telesna masa zniža, vendar je to navadno sorazmerno z izhodiščno telesno maso.

### Diabetes

Pri bolnikih z diabetesom lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina spremeni uravnavanje koncentracije glukoze v krvi. Med zdravljenjem s fluoksetinom se je pojavljala hipoglikemija, po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom pa se je razvila hiperglikemija. Odmerjanje insulina in/ali peroralnega hipoglikemika bo morda treba prilagoditi.

### 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 kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Druga psihiatrična stanja, za katera predpisujemo zdravilo Prozac, so tudi lahko povezana s povečanim tveganjem za pojav dogodkov, povezanih s samomorom. Poleg tega se ta stanja lahko pojavljajo hkrati z veliko depresivno motnjo. Zato je treba enake varnostne ukrepe, kot jih upoštevamo pri zdravljenju bolnikov z veliko depresivno motnjo, upoštevati tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi psihiatričnimi boleznimi.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi ali bolnikih, ki pred začetkom zdravljenja kažejo pomembno stopnjo samomorilnega mišljenja, obstaja večje tveganje za

pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora, zato jih moramo med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih s psihiatričnimi motnjami je pokazala povečano tveganje za samomorilno vedenje pri antidepresivih v primerjavi s placebom, pri bolnikih, mlajših od 25 let.

Med zdravljenjem, še posebej pri 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 kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

#### Akatizija/psihomotorični nemir

Uporabo fluoksetina so povezovali z razvojem akatizije, za katero je značilen osebno neprijeten, mučen nemir in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Najverjetneje se pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je večanje odmerka lahko škodljivo.

#### Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s SSRI

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja so pogosti, še zlasti, če je prekinitev nenadna (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 jih je bilo resnih 17 % v skupini s fluoksetinom in 12 % v skupini s placebom.

Tveganje za odtegnitvene simptome je odvisno od številnih dejavnikov, vključno s trajanjem in odmerkom terapije in stopnjo zmanjševanja odmerka. Omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), astenija, agitacija ali tesnoba, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol so reakcije, o katerih bolniki najpogosteje poročajo. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi. Navadno se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja. Večinoma so ti simptomi samoomejujoči in navadno v 2 tednih izzvenijo, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2–3 mesece ali več). Zato svetujemo, da odmerek zdravila Prozac ob prekinitvi zdravljenja postopno zmanjšujemo v obdobju najmanj enega do dveh tednov, glede na bolnikove potrebe (glejte *Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Prozac*, poglavje 4.2).

#### Krvavitve

Pri uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina so poročali o nenormalnih kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpore. Med zdravljenjem s fluoksetinom so o ekhimozah poročali kot o nepogostih dogodkih. O drugih krvavitvah (npr. ginekoloških krvavitvah, krvavitvah v prebavilih in drugih kožnih ali sluzničnih krvavitvah) so poročali redko. Pri bolnikih, ki jemljejo selektivne zaviralce privzema serotonina je potrebna previdnost, zlasti ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil, za katere vemo, 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.

#### Midriaza

Pri uporabi fluoksetina so poročali o pojavu midriaze, zato je pri predpisovanju fluoksetina bolnikom, ki imajo povišan intraokularni tlak ali povišano tveganje za akutni glavkom z ozkim zakotjem, potrebna previdnost.

#### Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Pri bolnikih, ki so prejeli fluoksetin v času zdravljenja z EKT, so redko poročali o podaljšanem epileptičnem napadu, zato je potrebna previdnost.

#### Šentjanževka:

Ob sočasni uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), se lahko serotoninergični učinki, denimo, serotoninski sindrom, okrepijo.

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

Redko so v povezavi z zdravljenjem s fluoksetinom poročali o razvoju serotoninskega sindroma ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobnih dogodkov, zlasti ob dajanju v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi (med drugim *L*-triptofanom) in/ali nevroleptičnimi zdravili. Ker ti sindromi lahko povzročijo potencialno življenjsko nevarna stanja, moramo zdravljenje s fluoksetinom ob pojavu takih dogodkov (ki jih označujejo skupki simptomov, kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega stanja, vključujoč zmedenost, razdražljivost, skrajno vznemirjenost, ki napredujejo v delirij in komo) prekiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje.

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

*Razpolovni čas:* Ob ocenjevanju farmakodinamičnega ali farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil (npr. ob prehodu s fluoksetina na druge antidepresive) je treba upoštevati dolga razpolovna časa izločanja tako fluoksetina kot tudi norfluoksetina (glejte poglavje 5.2).

*Zaviralci monoaminooksidaze:* (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovane kombinacije: Zaviralec monoaminooksidaze-A (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe: Zaviralec monoaminooksidaze-B (selegelin): nevarnost serotoninskega sindroma. Priporočamo klinično spremljanje.

*Fenitoin:* Ob sočasnem dajanju s fluoksetinom so opažali spremembe v krvnih koncentracijah. V nekaterih primerih so se pojavile manifestacije toksičnosti. Upoštevati je treba konzervativne sheme višanja odmerka sočasno jemanega zdravila in spremljati klinično stanje.

*Serotonergična zdravila:* Sočasno jemanje serotonergičnih zdravil (npr., tramadola, triptanov) lahko poveča tveganje za serotoninski sindrom. Sočasna uporaba s triptani prinaša dodatno tveganje koronarne vazokonstrikcije in hipertenzije.

*Litij in triptofan:* Ob sočasnem dajanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina z litijem ali triptofanom so poročali o serotoninskem sindromu, zato je pri sočasni uporabi fluoksetina s temi zdravili potrebna previdnost. Pri uporabi fluoksetina v kombinaciji z litijem je potrebno bolj natančno in pogostejše klinično spremljanje.

*Izoencim CYP2D6:* Ker presnova fluoksetina (kot tudi tricikličnih antidepresivov in drugih antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina) vključuje jetrni izoencimski sistem citokroma CYP2D6, lahko sočasno zdravljenje z zdravili, ki se prav tako presnavljajo s tem encimskim sistemom, povzroči medsebojna delovanja zdravil. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s tem izoencimom in imajo ozek terapevtski indeks (kot so flekainid, enkainid, karbamazepin in triciklični antidepresivi), je treba začeti z nižjimi vrednostmi razpona njihovega odmerjanja ali pa jih takšnim vrednostim prilagoditi. Enako velja, če je bolnik jemal fluoksetin v zadnjih 5 tednih.

Literatura navaja farmakokinetično delovanje med zaviralci CYP2D6 in tamoksifenom, ki je pokazalo 65%–75% zmanjšanje plazemskih koncentracij ene od bolj aktivnih oblik tamoksifena, natančneje endoksifena. O zmanjšani učinkovitosti tamoksifena so poročali v nekaterih študijah pri sočasni uporabi nekaterih antidepresivov iz skupine SSRI. Ker ni mogoče izključiti zmanjšane učinka tamoksifena, se je treba, kadar je to mogoče, izogibati sočasnemu dajanju močnih zaviralcev CYP2D6 (vključno s fluoksetinom) (glejte poglavje 4.4).

*Peroralni antikoagulant:* Ob sočasnem dajanju fluoksetina s peroralnimi antikoagulantmi so občasno poročali o spremenjenih učinkih zdravila proti strjevanju krvi (laboratorijske vrednosti in/ali klinični

znaki in simptomi), brez doslednega vzorca, a s povečanim krvavenjem. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, je treba ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s fluoksetinom strjevanje krvi skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4, *Krvavitve*).

*Elektrokonvulzivna terapija (EKT):* Pri bolnikih, ki so prejeli fluoksetin in zdravljenje z EKT, so redko poročali o podaljšanih epileptičnih napadih, zato je potrebna previdnost.

*Podaljšanje intervala QT:* Farmakokinetične in farmakodinamične študije med fluoksetinom in drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka fluoksetina in teh zdravil ni mogoče izključiti. Sočasno jemanje fluoksetina z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki tipa IA in III, antipsihotiki (npr. fenotiazinski derivati, pimoqid, haloperidol), triciklični antidepresivi, nekatera protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin), antimalariki, predvsem halofantrin, nekateri antihistaminiki (astemizol, mizolastin), mora zato biti previdno.

*Alkohol:* V formalnih testiranjih fluoksetin ni povečal koncentracije alkohola v krvi ali okreplil učinkov alkohola. Vendar pa kombinacija zdravljenja s selektivnimi zaviralci privzema serotonina in alkohola ni priporočljiva.

*Šentjanževka:* Kot pri drugih selektivnih zaviralcih privzema serotonina lahko pride do farmakodinamičnih medsebojnih delovanj med fluoksetinom in zdravilno rastlino šentjanževko (*Hypericum perforatum*), kar lahko povzroči porast neželenih učinkov.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

### Nosečnost:

Nekatere epidemiološke študije kažejo na povečano tveganje za srčnožilne okvare, povezane z uporabo fluoksetina v prvem tromesečju nosečnosti. Mehanizem ni znan. V splošnem podatki kažejo na to, da je tveganje za novorojenca s srčnožilno okvaro po materini izpostavitvi fluoksetinu v območju 2/100 v primerjavi s pričakovano stopnjo teh okvar, ki v splošni populaciji znaša približno 1/100.

Epidemiološki podatki so pokazali, da uporaba selektivnih zaviralcev privzema serotonina v nosečnosti, še zlasti v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije novorojenca (PPHN). Tveganje so opazili v približno 5 primerih od 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavita 1 do 2 primera PPHN na vsakih 1000 nosečnosti. Fluoksetin med nosečnostjo lahko uporabljamo, vendar je potrebna previdnost pri predpisovanju fluoksetina nosečim ženskam, zlasti v pozni nosečnosti ali tik pred porodom, ker so pri novorojenčkih poročali o naslednjih učinkih: razdražljivost, tremor, hipotonija, vztrajno jokanje, težave pri sesanju ali motnje spanja. Ti simptomi lahko 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).

### Dojenje:

Znano je, da se fluoksetin in njegov presnovek norfluoksetin 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, moramo predpisati najnižji učinkoviti odmerek fluoksetina.

### Plodnost

Podatki pri živalih kažejo, da fluoksetin lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o primerih pri človeku z nekaterimi SSRI kažejo, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen.

Do zdaj še niso opazili vpliva na plodnost pri človeku.



#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Prozac nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Čeprav fluoksetin dokazano ne vpliva na psihomotorične sposobnosti zdravih prostovoljcev, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo poslabša presojo ali sposobnosti. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo avtomobila ali upravljajo nevarnih strojev, dokler niso utemeljeno prepričani, da njihove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev niso prizadete.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a. Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavljali pri bolnikih, zdravljenih s fluoksetinom, so bili glavobol, navzea, nespečnost, utrujenost in driska. Jakost in pogostnost neželenih učinkov se lahko s trajanjem zdravljenja zmanjša in na splošno ne povzročijo prekinitve zdravljenja.

##### b. Tabelarni pregled neželenih učinkov

Spodnja tabela prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili pri zdravljenju odrasle in pediatrične populacije s fluoksetinom. Nekateri od teh neželenih učinkov so podobni kot pri drugih selektivnih zaviralcih privzema serotonina.

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

Ocene pogostnosti: 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  $< 1/1.000$ ).

| Zelo pogosti                                 | Pogosti  | Občasni  | Redki  |
|--|--|--|--|
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i> |  |  |  |
|  |  |  | Trombocitopenija   |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i>             |  |  |  |
|  |  |  | Anafilaktična reakcija<br>Serumska bolezen   |
| <i>Bolezni endokrinega sistema</i>           |  |  |  |
|  |  |  | Nepravilno izločanje antidiuretskega hormona   |
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i>        |  |  |  |
|  | Zmanjšan apetit <sup>1</sup>   |  | Hiponatriemija   |
| <i>Psihiatrične motnje</i>                   |  |  |  |
| Nespečnost <sup>2</sup>                      | Anksioznost<br>Živčnost<br>Nemirnost<br>Napetost<br>Znižan libido <sup>3</sup><br>Motnje spanja<br>Nenormalne sanje <sup>4</sup> | Depersonalizacija<br>Privzdignjeno razpoloženje<br>Evforično razpoloženje<br>Nenavadno razmišljanje<br>Nenormalen orgazem <sup>5</sup><br>Bruksizem<br>Samomorilne | Hipomanija<br>Manija<br>Halucinacije<br>Vznemirjenost<br>Napadi panike<br>Zmedenost<br>Disfemija |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  |   | misli in vedenje <sup>6</sup>  |   |
| <i>Bolezni živčevja</i>  |   |  |   |
| Glavobol   | Motnja pozornosti<br>Omotičnost<br>Disgvezija<br>Letargija<br>Somnolenca <sup>7</sup><br>Tremor | Psihomotorična hiperaktivnost<br>Diskinesija<br>Ataksija<br>Motnje ravnotežja<br>Mioklonus<br>Motnje spomina | Konvulzije<br>Akatizija<br>Bukoglosalni sindrom<br>Serotoninski sindrom                             |
| <i>Očesne bolezni</i>  |   |  |   |
|  | Zamegljen vid   | Midriaza   |   |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>          |   |  |   |
|  |   | Tinitus  |   |
| <i>Srčne bolezni</i>   |   |  |   |
|  | Palpitacije   |  | Ventrikularna aritmija, vključno s torsade de pointes<br>Podaljšanje QT na elektrokardiogramu       |
| <i>Žilne bolezni</i>   |   |  |   |
|  | Zardevanje <sup>8</sup>   | Hipotenzija  | Vaskulitis<br>Vazodilatacija  |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> |   |  |   |
|  | Zehanje   | Dispneja<br>Epistaksa  | Faringitis<br>Pljučni dogodki (vnetni procesi različne histopatologije in/ali fibroza) <sup>9</sup> |
| <i>Bolezni prebavil</i>  |   |  |   |
| Driska<br>Navzea   | Bruhanje<br>Dispepsija<br>Suha usta   | Disfagija<br>Gastrointestinalne krvavitve <sup>10</sup>  | Ezofagealna bolečina  |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>                   |   |  |   |
|  |   |  | Idiosinkratični hepatitis   |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i>                                |   |  |   |
|  | Izpuščaj <sup>8</sup><br>Urtikarija<br>Hiperhidroza   | Pruritus<br>Alopecija<br>Povečana nagnjenost k podplutbam<br>Hladen znoj                                     | Angioedem<br>Ekhimoza<br>Fotosenzitivnostne reakcije<br>Purpura<br>Multiformni eritem <sup>12</sup> |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>   |   |  |   |
|  | Artralgija  | Trzanje mišic  | Mialgija  |
| <i>Bolezni sečil</i>   |   |  |   |
|  | Pogosto uriniranje <sup>13</sup>  | Disurija   | Zadrževanje urina<br>Motnje uriniranja  |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk</i>                             |   |  |   |
|  | Ginekološka krvavitve <sup>14</sup><br>Eretilna disfunkcija                                     | Spolna disfunkcija   | Galaktoreja<br>Hiperprolaktinemija  |

|  |                                  |   |                    |
|--|----------------------------------|---|--------------------|
|  | Motnje ejakulacije <sup>15</sup> |   | Priapizem          |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> |                                  |   |                    |
| Utrujenost <sup>12</sup>                               | Občutek živčnosti<br>Mrazenje    | Šibkost<br>Nenormalen občutek<br>Občutek mrzlice<br>Občutek vročine | Krvavitve sluznice |
| <i>Preiskave</i>                                       |                                  |   |                    |
|  | Zmanjšanje telesne mase          | Nenormalni testi jetrnega delovanja                                 |                    |
|  |                                  |   |                    |

<sup>1</sup> Vključuje anoreksijo.

<sup>2</sup> Vključuje zgodnje jutranje zburjanje, začetno nespečnost, zmerno nespečnost.

<sup>3</sup> Vključuje izgubo libida.

<sup>4</sup> Vključuje nočne more.

<sup>5</sup> Vključuje anorgazmijo.

<sup>6</sup> Vključuje uspešen samomor, depresijo s samomorilnostjo, namerne samopoškodbe, razmišljanje o samopoškodbi, samomorilno vedenje, razmišljanje o samomoru, poskus samomora, morbidne misli, vedenje, povezano s samopoškodovanjem. Ti simptomi so morda posledica osnovne bolezni.

<sup>7</sup> Vključuje hipersomnijo, sedacijo.

<sup>8</sup> Vključuje vročinske oblike.

<sup>9</sup> Vključuje atelektazo, intersticijsko bolezen pljuč, pnevmonitis.

<sup>10</sup> Najpogosteje vključuje krvavitev iz dlesni, hematomezo, hematohezijo, rektalno krvavitev, hemoragično diarejo, meleno in krvavitev razjed želodca.

<sup>11</sup> Vključuje eritem, ekfoliativni izpuščaj, vročinski izpuščaj, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, folikularni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritusni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, umbilikalni eritemski izpuščaj.

<sup>12</sup> Lahko napreduje do Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom).

<sup>13</sup> Vključuje polakisurijo.

<sup>14</sup> Vključuje krvavitev iz materničnega vratu, disfunkcijo maternice, krvavitev iz maternice, genitalno krvavitev, menometroragijo, menoragijo, metroragijo, polimenorejo, postmenopavzalno krvavitev, maternično krvavitev, vaginalno krvavitev.

<sup>15</sup> Vključuje izgubo ejakulacije, disfunkcijo ejakulacije, prezgodnjo ejakulacijo, zakasnjeno ejakulacijo, retrogradno ejakulacijo.

<sup>16</sup> Vključuje astenijo.

### c. Opis izbranih neželenih učinkov

*Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:* Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s fluoksetinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

*Kostni zlomi:* Epidemiološke študije, ki so vključevale predvsem bolnike, stare 50 let in več, kažejo na povečano tveganje za kostne zlome pri bolnikih, ki prejemajo selektivne zaviralce privzema serotonina in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki povzroča to tveganje, je neznan.

*Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom:* Prekinitvev zdravljenja s fluoksetinom navadno povzroči odtegnitvene simptome. Omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), astenija, agitacija ali tesnoba, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol so reakcije, o katerih bolniki najpogosteje poročajo. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni ter samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko

tudi hudi in/ali trajajo dlje (glejte poglavje 4.4). Zato svetujemo, da ko zdravljenje z zdravilom Prozac ni več potrebno, le-to postopno prekinemo z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

Neželeni učinki, ki so jih opazili posebej pri tej populaciji ali pa so v tej populaciji imeli drugačno pogostnost, so opisani v nadaljevanju. Pogostnosti za te dogodke temeljijo na izpostavljenostih v pediatričnih kliničnih preskušanjih (n = 610).

Pogosto so poročali o s samomorom povezanih vedenjih (poskus samomora in samomorilne misli), sovražnosti (dogodki, o katerih so poročali, so bili: jeza, razdražljivost, agresija, agitacija, sindrom aktivacije), maničnih reakcijah, vključno z manijo in hipomanijo (pri teh bolnikih o preteklih epizodah niso poročali) in epistaksi, ki so bili v pediatričnih kliničnih preskušanjih pogosteje opaženi pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepressivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. V klinični uporabi so poročali tudi o osamljenih primerih zastoja v rasti (glejte tudi poglavje 5.1).

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so zdravljenje s fluoksetinom povezovali tudi z zmanjšanjem vrednosti alkalne fosfataze.

V pediatrični klinični uporabi so poročali o osamljenih primerih neželenih učinkov, ki lahko nakazujejo zapoznelo spolno dozorevanje ali spolno disfunkcijo (glejte tudi 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastropitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Primeri prevelikega odmerjanja fluoksetina samega običajno potekajo blago. Simptomi prevelikega odmerjanja so vključevali navzeo, bruhanje, epileptične napade, motnje delovanja srčnožilnega sistema z razponom od asimptomatskih motenj srčnega ritma (vključno z nodalnim ritmom in ventrikularnimi aritmijami) ali spremembami EKG, ki nakazujejo na podaljšanje intervala QT, do srčnega zastoja (vključno z zelo redkimi primeri Torsade de Pointes), motnje dihal in znake spremenjenega stanja osrednjega živčevja z razponom od razdraženja do kome. Smrtni izid kot posledica prevelikega odmerjanja fluoksetina samega je izjemno redek.

### Obvladovanje

Priporočamo spremljanje srčnega delovanja in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Specifični antidot ni znan.

Forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjalna transfuzija najverjetneje niso koristne. Aktivno oglje, ki ga lahko uporabimo skupaj s sorbitolom, je lahko vsaj toliko ali bolj učinkovito kot bruhanje ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba pomisliti na možnost vpletenosti večih zdravil. Pri bolnikih, ki so zaužili prekomerne količine tricikličnih antidepressivov, bo morda potrebno podaljšanje skrbnega zdravstvenega spremljanja, če so sočasno jemali ali v zadnjem času zaužili tudi fluoksetin.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci privzema serotonina, oznaka ATC: N06AB03.

#### Mehanizem delovanja

Fluoksetin je selektivni zaviralec privzema serotonina, kar verjetno razloži njegov način delovanja. Fluoksetin nima praktično nobene afinitete za druge receptorje, kot so  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - in  $\beta$ -adrenergičnih, serotonergičnih, dopaminergičnih, histaminergičnih<sub>1</sub>, muskarinskih in GABA receptorjev.

#### Klinična učinkovitost in varnost

*Velike depresivne epizode:* Pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami so opravili klinična preskušanja v primerjavi s placebom in aktivnimi kontrolnimi bolniki. Za zdravilo Prozac so pokazali, da je značilno učinkovitejše od placeba, kot so izmerili s Hamiltonovo ocenjevalno lestvico za depresijo (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D). V teh študijah je zdravilo Prozac v primerjavi s placebom povzročilo značilno višjo stopnja odziva (določeno kot 50% zmanjšanje števila točk po lestvici HAM-D) in remisije.

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 višjih odmerkov pred predpisanimi. Klinične izkušnje pa kažejo, da je višja titracija za nekatere bolnike lahko koristna.

*Obsesivno-kompulzivna motnja:* V kratkotrajnih preskušanjih (manj kot 24 tednov) so za fluoksetin pokazali, da je značilno učinkovitejši od placeba. Terapevtski učinek so opazili pri odmerku 20 mg/dan, pri višjih odmerkih (40 ali 60 mg/dan) pa je bila stopnja odziva večja. V dolgotrajnih študijah (podaljšana faza treh kratkotrajnih študij in študija preprečevanja relapsa) učinkovitosti niso pokazali.

*Bulimija nervoza:* V kratkotrajnih preskušanjih (do 16 tednov) pri ambulantno vodenih bolnikih, ki izpolnjujejo merila DSM-III-R za bulimijo nervozo, so za fluoksetin v odmerku 60 mg/dan pokazali, da je značilno učinkovitejši od placeba pri zmanjševanju prenajedanja, bruhanja in induciranja bruhanja. Vendar pa na dolgoročno učinkovitost še ne moremo sklepati.

*Predmenstruacijska disforična motnja:* Pri bolnicah, ki so izpolnjevale diagnostična merila za predmenstruacijsko disforično motnjo (*Pre-Menstrual Dysphoric Disorder*, PMDD) po DSM-IV, so opravili dve s placebom kontrolirani študiji. Bolnice so vključili, če so bili njihovi simptomi dovolj hudi, da so okvarjali družbeno in poklicno delovanje ter medosebna razmerja. Bolnice, ki so jemale peroralne kontraceptive, so izključili. V prvi študiji, s stalnim odmerjanjem 20 mg na dan 6 ciklov, so opazili izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti (razdražljivost, tesnoba in disforija). V drugi študiji, s prekinjenim odmerjanjem v lutealni fazi (20 mg na dan 14 dni) 3 cikluse, so opazili izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti (število točk po beleženju hudosti težav na dan (*Daily Record of Severity of Problems*)). Vendar pa o učinkovitosti in trajanju zdravljenja iz teh študij dokončno ne moremo sklepati.

#### Pediatrična populacija

*Velike depresivne epizode:* 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 zdravilo Prozac v odmerku 20 mg značilno bolj učinkovito v primerjavi s placebom. V obeh študijah so bolniki izpolnjevali kriterije 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 izbrane populacije bolnikov (populacije bolnikov, ki v obdobju 3-5 tednov niso spontano okrevale in katerih depresija je vztrajala ne glede na precejšnjo 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 fluoksetin proti 32 % za placebo,  $P=0,013$  in 65 % za fluoksetin proti 54 % za placebo,  $P=0,093$ ). V obeh študijah so bile srednje absolutne spremembe na lestvici CDRS-R od osnovne do končne vrednosti 20 za fluoksetin proti 11 za placebo,  $P=0,002$  in 22 za fluoksetin proti 15 za placebo,  $P<0,001$ .

*Učinki na rast, glejte poglavji 4.4 in 4.8:*

Po 19-tedenskem zdravljenju so pediatrični preskušanci, zdravljeni s fluoksetinom v kliničnem preskušanju, pridobili v poprečju 1,1 cm manj višine ( $p = 0,004$ ) in 1,1 kg manj telesne teže ( $p = 0,008$ ) kot preskušanci, ki so prejeli placebo.

V retrospektivni opazovalni študiji z enako kontrolno skupino in s povprečno 1,8-letno izpostavljenostjo fluoksetinu pediatrični preskušanci, ki so bili zdravljeni s fluoksetinom, niso imeli razlik v rasti, prilagojenih na pričakovano rast v višino, v primerjavi z ustrežno kontrolno skupino, ki ni bila zdravljena (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Fluoksetin se po peroralnem jemanju iz prebavil dobro absorbira. Vnos hrane ne vpliva na biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Fluoksetin se obsežno (približno 95%) veže na plazemske beljakovine in se široko porazdeljuje (volumen porazdelitve: 20–40 l/kg). Plazemske koncentracije stanja dinamičnega ravnovesja so dosežene po večtedenskem odmerjanju. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po daljšem času odmerjanja so podobne koncentracijam po 4 do 5 tednih.

### Biotransformacija

Fluoksetin ima nelinearni farmakokinetični profil z učinkom prvega prehoda skozi jetra. Maksimalno plazemsko koncentracijo v splošnem dosega v 6 do 8 urah po dajanju. Fluoksetin obsežno presnavlja polimorfni encim CYP2D6. Fluoksetin se večinoma presnavlja v jetrih v aktivni presnovek norfluoksetin (desmetilfluoksetin) z desmetilacijo.

### Izločanje

Razpolovni čas izločanja fluoksetina je 4 do 6 dni, norfluoksetina pa 4 do 16 dni. Ta dolga razpolovna časa sta vzrok za prisotnost zdravila v telesu še 5–6 tednov po prekinitvi zdravljenja. Izloča se predvsem (približno 60%) preko ledvic. Fluoksetin se izloča v materino mleko.

### *Posebne populacije*

- **Starejši:** Kinetične spremenljivke pri zdravih starejših v primerjavi z mlajšimi niso drugačne.
- **Pediatrična populacija:** Srednja koncentracija fluoksetina pri otrocih je približno 2-krat višja od opažene koncentracije pri mladostnikih, srednja koncentracija norfluoksetina pa je 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 dnevnega odmerjanja.
- **Okvarjeno delovanje jeter:** V primeru okvarjenega delovanja jeter (alkoholna ciroza) sta razpolovna časa fluoksetina in norfluoksetina podaljšana na 7 oziroma 12 dni. Treba je razmisliti o nižjem odmerku ali manj pogostem odmerjanju.

- **Okvarjeno delovanje ledvic:** Po dajanju enkratnega odmerka fluoksetina bolnikom z blago, zmerno ali popolnoma (anurija) okvarjenim delovanjem ledvic kinetične spremenljivke v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso bile drugačne. Vendar pa lahko po večkratnem dajanju opazamo povišanje platoja plazemskih koncentracij stanja dinamičnega ravnovesja.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

#### *Študije pri odraslih živalih*

V študiji razmnoževanja pri dveh generacijah podgan fluoksetin ni imel neželenih učinkov na parjenje ali plodnost podgan, ni bil teratogen in ni vplival na rast, razvoj ali razmnoževalne parametre potomcev.

Koncentracije v prehrani so bile takšne, da so odmerki približno ustrezali 1,5; 3,9 in 9,7 mg fluoksetina/kg telesne teže.

Pri mišjih samcih, ki so tri mesece vsakodnevno prejemali fluoksetin s hrano v odmerku, ki je približno ustrežal 31 mg/kg, je prišlo do zmanjšanja teže mod in hipospermatogeneze. Vendar ta velikost odmerka presega največji tolerančni odmerek (MTD), saj so bili vidni precejšnji znaki toksičnosti.

#### *Študije pri mladičih*

V juvenilni toksikološki študiji pri CD podganah je dajanje fluoksetinijevega klorida v odmerku 30 mg/kg/dan v obdobju od 21. do 90. dne postnatalno povzročilo nepovratno degeneracijo in nekrozo testisov, vakuolacijo epitelija epididimisa, nezrelost in neaktivnost ženskega reproduktivnega 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 izsledka podprli klinični izsledki. Reverzibilnosti tega učinka niso ugotavljali.

Druga študija pri mladih miših (zdravljenih od 4. do 21. dan postnatalno) 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

koruzni škrob  
dimetikon

#### *Sestava kapsule:*

patentno modro V barvilo (E131) – (samo pokrovček kapsule)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

Sestava črnila:

šelak  
črni železov oksid (E172)  
propilenglikol  
amonijev hidroksid  
kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjevanje pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/aluminijasti pretisni omoti, ki vsebujejo po 28 trdih kapsul (2 x 14 trdih kapsul v pretisnem omotu).

Na trgu ni zdravila Prozac 20 mg/5 ml peroralna raztopina.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o., Brnčičeva 41g, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/93/01304/001

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

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18.07.2011

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

13.11.2014