

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Portal 20 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg fluoksetina u obliku fluoksetinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Svijetlozelena tvrda kapsula.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Portal je indiciran u odraslih za liječenje:

- velikih depresivnih epizoda
- opsesivno-kompulzivnog poremećaja
- bulimije nervoze. Portal je indiciran kao dopuna psihoterapiji za smanjenje pretjeranog uzimanja i namjernog izbacivanja hrane.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli bolesnici

Velike depresivne epizode

Odrasli i starije osobe: Preporučena doza iznosi 20 mg dnevno. Doziranje je potrebno nadzirati i ako je potrebno prilagođavati unutar 3 do 4 tjedna od početka liječenja, a nakon toga ako je klinički opravdano. Iako je kod većih doza povećana učestalost nuspojava, u nekih bolesnika ako nema zadovoljavajućeg učinka s 20 mg, doza se može postupno povećavati do najviše 60 mg (vidjeti dio 5.1.). Doziranje treba pažljivo prilagoditi svakom bolesniku i održavati ga najmanjom učinkovitom dozom.

Bolesnike s depresijom treba liječiti u dostatnom razdoblju od najmanje 6 mjeseci kako bi se osiguralo povlačenje simptoma.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Odrasli i starije osobe: Preporučena doza iznosi 20 mg dnevno. Iako je kod većih doza povećana učestalost nuspojava, ako u bolesnika nakon 2 tjedna nema zadovoljavajućeg učinka s 20 mg, doza se može postupno povećavati do najviše 60 mg.

Ako unutar 10 tjedana liječenja fluoksetinom nema poboljšanja, potrebno je razmotriti

moгуćnost promjene terapije. Ako je postignut dobar terapijski učinak, lijećenje treba nastaviti individualno prilagođenom dozom. Nisu provedena sustavna ispitivanja o duljini trajanja lijećenja fluoksetinom. Budući da je opsesivno-kompulzivni poremećaj kronično stanje, razumno je nastaviti lijećenje i nakon 10 tjedana u bolesnika u kojih je lijećenje bilo uspješno. Doziranje treba pažljivo prilagoditi svakom bolesniku i održavati ga najmanjom učinkovitom dozom. Potrebu za nastavkom lijećenja treba redovito preispitivati. Neki kliničari preporučuju istodobnu primjenu bihevioralne psihoterapije u bolesnika u kojih je farmakoterapija bila uspješna.

Dugotrajna učinkovitost (dulje od 24 tjedna) nije dokazana kod lijećenja opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

Bulimija nervoza

Odrasli i starije osobe: Preporučena doza iznosi 60 mg na dan. Dugotrajna učinkovitost (dulje od 3 mjeseca) nije dokazana kod lijećenja bulimije.

Sve indikacije

Preporučena doza može se povećati ili smanjiti. Nisu provedena sustavna ispitivanja doza iznad 80 mg na dan.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika oprez je potreban pri povećanju doze, a dnevna doza, općenito, ne bi smjela biti veća od 40 mg. Najviša preporučena doza iznosi 60 mg na dan.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.) ili u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove kod kojih postoji mogućnost interakcija s fluoksetinom (vidjeti dio 4.5.), potrebno je razmotriti manju dozu ili smanjenu učestalost uzimanja lijeka (npr. 20 mg svaki drugi dan).

Pedijatrijska populacija

Portal se ne primjenjuje u osoba mladih od 18 godina.

Simptomi ustezanja nakon prekida lijećenja

Nagli prekid lijećenja se mora izbjegavati. Kada se prekida lijećenje, dozu treba postepeno smanjivati tijekom najmanje jednog do dva tjedna, kako bi se smanjio rizik od reakcija ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se kod smanjenja doze ili prekida lijećenja pojave nepodnošljivi simptomi, potrebno je razmotriti primjenu prethodno propisane doze. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati doze, ali sporije.

Način primjene

Lijek se primjenjuje oralno.

Portal tvrde kapsule mogu se uzimati u jednoj ili više doza, tijekom ili između obroka.

Nakon prekida primjene lijeka, u tijelu su još nekoliko tjedana prisutne djelatne tvari, što treba imati u vidu kada se započinje ili prestaje s liječenjem.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena fluoksetina i ireverzibilnog, neselektivnog inhibitora monoamino oksidaze (MAO inhibitor) (npr. iproniazid).

Kontraindicirana je istodobna primjena fluoksetina i metoprolola kod zatajenja srca (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija-Djeca i adolescenti u dobi do 18 godina

Portal nije odobren za liječenje djece i adolescenata.

U kliničkim je ispitivanjima češće primijećeno suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstvo (pretežno agresija, protivljenje i bijes) u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Bolesnika treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Osim toga, dostupni su samo ograničeni podaci o dugotrajnom učinku na sigurnost primjene fluoksetina u djece i adolescenata uključujući utjecaj na rast, spolno sazrijevanje, kognitivni razvoj, emocionalni razvoj i razvoj ponašanja (vidjeti dio 5.3.).

U 19-tjednom kliničkom ispitivanju primijećen je sporiji rast i smanjeno povećanje tjelesne mase u djece i adolescenata liječenih fluoksetinom (vidjeti dio 5.1.). Nije utvrđeno postoji li učinak na postizanje normalne visine u odrasloj dobi. Ne može se isključiti mogućnost zaostajanja u pubertetu (vidjeti dijelove 4.8. i 5.3.). Rast i razvoj u pubertetu (visina, težina i stupnjevanje po Tanneru) trebaju se pratiti tijekom i nakon liječenja fluoksetinom. Ako je bilo što usporeno, treba se posavjetovati s pedijatrom.

U pedijatrijskim ispitivanjima često je prijavljena manija i hipomanija (vidjeti dio 4.8.). Zbog toga se preporučuje redovito praćenje pojave manije i hipomanije. Liječenje fluoksetinom se mora prekinuti u svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Osip i alergijske reakcije

Opisana je pojava osipa, anafilaktoidnih događaja i progresivnih sustavnih poremećaja koji ponekad mogu biti ozbiljni (zahvaćajući kožu, bubrege, jetru ili pluća). Ako se pojavi osip ili neka druga alergijska reakcija za koju se ne može pronaći drugi uzrok nastanka, mora se prekinuti primjena fluoksetina.

Napadaji

Pri uporabi antidepresiva postoji potencijalna opasnost od pojave napadaja. Stoga je potreban oprez prilikom uvođenja liječenja fluoksetinom kao i ostalim antidepresivima u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju napadaje. Liječenje fluoksetinom mora se prekinuti u svakog bolesnika kod kojeg se napadaji pojave ili postanu učestaliji. Primjena fluoksetina mora se izbjegavati u bolesnika s nestabilnom epilepsijom i drugim poremećajima koji uzrokuju napadaje. Bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.5.).

Elektrokonvulzivno liječenje (ECT)

Opisani su rijetki slučajevi produljenja trajanja napadaja u bolesnika liječenih fluoksetinom koji su istodobno bili liječeni elektrokonvulzivnom terapijom (ECT) te se stoga preporučuje oprez.

Manija

Antidepresive treba s oprezom primjenjivati i u bolesnika koji u anamnezi imaju maniju i/ili hipomaniju. Liječenje fluoksetinom, kao i drugim antidepresivima, mora se prekinuti u svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Poremećaj funkcije jetre/bubrega

Fluoksetin se ekstenzivno metabolizira u jetri i izlučuje putem bubrega. U bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije jetre preporučuje se niža doza, npr. svaki drugi dan. Bolesnici s teškim zatajenjem bubrežne funkcije (glomerularna filtracija < 10 ml/min) na dijalizi, koji su primali 20 mg fluoksetina na dan tijekom 2 mjeseca, imali su iste razine fluoksetina ili norfluoksetina u plazmi kao i kontrolna skupina s normalnom bubrežnom funkcijom.

Tamoksifen

Fluoksetin, potentni inhibitor enzima CYP2D6, može dovesti do smanjenja koncentracije endoksifena, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Stoga je, ukoliko je moguće, potrebno izbjegavati upotrebu fluoksetina tijekom liječenja tamoksifenom (vidjeti dio 4.5.).

Kardiovaskularni učinci

Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

Fluoksetin se mora koristiti s oprezom u bolesnika sa stanjima kao što su kongenitalni sindrom produljenja QT intervala, obiteljska anamneza produljenja QT intervala ili drugim kliničkim stanjima koja stvaraju predispoziciju za aritmije (npr. hipokalemija, hipomagnezemija, bradikardija, akutni infarkt miokarda ili dekompenzirano zatajenje srca) ili povećavaju izloženost fluoksetinu (npr. oštećenje jetre), te kod bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala i/ili *torsade de pointes*.

U slučaju liječenja bolesnika sa stabilnom bolešću srca, prije početka liječenja se mora pregledati EKG. Ako se tijekom liječenja fluoksetinom pojave znakovi srčane aritmije, mora se prekinuti s liječenjem i učiniti EKG.

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (npr. iproniazid)

Opisani su slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, u bolesnika koji su istodobno uzimali selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRISSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*) i ireverzibilne neselektivne MAO inhibitore.

U nekim su slučajevima bolesnici razvili znakove slične serotoninском sindromu (koji se može zamijeniti s ili biti dijagnosticiran kao neuroleptički maligni sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu ublažiti simptome u bolesnika s takvim reakcijama. Simptomi interakcija s MAO inhibitorima uključuju: hipertermiju, rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućnošću brzih promjena vitalnih znakova, promjene mentalnog stanja koje uključuju konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitiranost, koja može napredovati do delirija i kome.

Stoga je kontraindicirana istodobna primjena fluoksetina i neselektivnih MAO inhibitora (vidjeti dio 4.3.). S obzirom da učinak MAO inhibitora može trajati i dva tjedna nakon prekida primjene, liječenje fluoksetinom se smije započeti tek dva tjedna nakon prekida primjene ireverzibilnog neselektivnog MAO inhibitora. Slično tome, mora proći najmanje 5 tjedana nakon završetka liječenja fluoksetinom prije nego što se može započeti liječenje ireverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorima.

Gubitak tjelesne težine

U bolesnika koji uzimaju fluoksetin može nastupiti gubitak tjelesne težine, ali on je obično proporcionalan s početnom tjelesnom težinom.

Šećerna bolest

U bolesnika sa šećernom bolešću, liječenje antidepresivima iz skupine SSRI-a može promijeniti nalaze glukoze u krvi. Tijekom liječenja fluoksetinom može se razviti hipoglikemija, a nakon prekida liječenja hiperglikemija. Može biti potrebno prilagoditi doze inzulina i/ili oralnih antidijabetika.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija bolesti. Budući da se stanje bolesnika tijekom prvih tjedana liječenja ili dulje ne mora poboljšati, bolesnici u tom razdoblju trebaju biti pod dodatnim liječničkim nadzorom. Opće je kliničko iskustvo povećana sklonost suicidu u ranim fazama liječenja antidepresivima.

Druga psihijatrijska stanja u kojima se primjenjuju Portal tvrde kapsule mogu, također, biti praćena povećanim rizikom suicidalnog ponašanja. Osim toga, takva stanja mogu postojati istodobno s velikim depresivnim poremećajem. Iste mjere opreza koje se poduzimaju pri liječenju bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, moraju se primijeniti i pri liječenju bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima.

U bolesnika koji su u prošlosti imali događaje povezane sa suicidom ili značajni stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, povećan je rizik od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te se takvi bolesnici moraju pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Meta-analize placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih psihijatrijskih bolesnika pokazala su povećani rizik od suicidalnog ponašanja s antidepresivima u odnosu na placebo u ispitanika mlađih od 25 godina.

Bolesnike, a posebno one s visokim rizikom, treba strogo nadzirati i pratiti liječenje, naročito na početku te kod promjene doze.

Bolesnike i osobe koje se o njima brinu treba upozoriti na potrebu praćenja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli i neobičnih promjena u ponašanju, te da odmah potraže pomoć liječnika ako se takvi simptomi pojave.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena fluoksetina povezana je s razvojem akatizije koju obilježavaju subjektivno neugodan ili uznemirujući osjećaj nemira i potreba za kretanjem s nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To je najčešće zabilježeno u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razvijaju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja

Simptomi ustezanja se često javljaju nakon prekida liječenja, posebice pri naglom prekidu liječenja (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim su ispitivanjima, nakon prekida liječenja nuspojave bile prisutne u oko 60 % bolesnika liječenih fluoksetinom i bolesnika koji su primali placebo. Zabilježene su ozbiljne nuspojave u 17 % bolesnika liječenih fluoksetinom te u 12 % bolesnika koji su primali placebo.

Rizik pojave simptoma ustezanja može ovisiti o različitim čimbenicima kao što su trajanje i doza liječenja te brzina smanjivanja doze. Najčešće zabilježene reakcije su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), astenija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Simptomi su uglavnom blagi do umjereni, ali u nekih bolesnika mogu biti jako izraženi. Obično se javljaju u prvim danima nakon prekida liječenja, najčešće su samo-ograničavajući i obično nestanu unutar dva tjedna, iako u nekih bolesnika mogu trajati dulje (2 – 3 mjeseca ili dulje). Stoga se preporučuje postupni prekid liječenja fluoksetinom tijekom najmanje jednog do dva tjedana, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2. Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja).

Krvarenje

Pri primjeni antidepresiva iz skupine SSRI-a opisani su slučajevi krvarenja u kožu, poput ekhimoze i purpura. Ekhimoza je kao rijetka pojava primijećena za vrijeme primjene fluoksetina. Rijetko su se javila i druga krvarenja (npr. ginekološka, gastrointestinalna, druga krvarenja u kožu i sluznice). Oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju antidepresive iz skupine SSRI-a, osobito ako istodobno uzimaju oralne antikoagulanse, lijekove koji utječu na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici kao što su klozapin, fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antireumatici) ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja. Oprez je, također, potreban u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju poremećaj krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8)

Midrijaza

Prijavljena je midrijaza koja je bila povezana s fluoksetinom; stoga je potreban oprez prilikom propisivanja fluoksetina u bolesnika s povišenim očnim tlakom ili onih koji imaju rizik za akutni glaukom uskog kuta.

Serotoninski sindrom ili događaji nalik neuroleptičkom malignom sindromu

U rijetkim slučajevima, u bolesnika liječenih fluoksetinom je zabilježen serotoninski sindrom ili događaji nalik neuroleptičkom malignom sindromu, posebice kada se primjenjuje istodobno s drugim serotoninergičkim (između ostalih i L-triptofan i buprenorfin) i/ili neuroleptičkim lijekovima (vidjeti dio 4.5.). Budući da ta stanja mogu ugroziti život bolesnika, liječenje fluoksetinom se mora odmah prekinuti i započeti simptomatsko liječenje ako se primijete karakteristični simptomi kao što je hipertermija, rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućim brzim promjenama vitalnih znakova, promjene mentalnog stanja uključujući konfuziju, razdražljivost i izrazitu agitaciju, koja može napredovati do delirija i kome.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poluvrijeme

Kod razmatranja farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih interakcija s drugim lijekovima treba imati u vidu dugo poluvrijeme eliminacije fluoksetina i norfluoksetina (npr. kod prelaska s fluoksetina na neki drugi antidepresiv) (vidjeti dio 5.2.).

Kontraindicirane kombinacije

Ireverzibilni, neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (npr. iproniazid)

Opisani su slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, u bolesnika koji su istodobno uzimali SSRI i ireverzibilne neselektivne MAO inhibitore.

U nekim su slučajevima bolesnici razvili znakove slične serotoninskom sindromu (koji se može zamijeniti s ili biti dijagnosticiran kao neuroleptički maligni sindrom). Ciproheptadin ili dantrolen mogu ublažiti simptome u bolesnika s takvim reakcijama. Simptomi interakcija s MAO inhibitorima uključuju: hipertermiju, rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućnošću brzih promjena vitalnih znakova, promjene mentalnog stanja koje uključuju konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitiranost, koja može napredovati do delirija i kome.

Stoga je kontraindicirana istodobna primjena fluoksetina i neselektivnih MAO inhibitora (vidjeti dio 4.3.). S obzirom da učinak MAO inhibitora može trajati i dva tjedna nakon prekida primjene, liječenje fluoksetinom se smije započeti tek dva tjedna nakon prekida primjene ireverzibilnog neselektivnog MAO inhibitora. Slično tome, mora proći najmanje 5 tjedana nakon završetka liječenja fluoksetinom prije nego što se može započeti liječenje ireverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorima.

Metoprolol kod zatajenja srca

Može biti povećani rizik od nuspojava metoprolola, uključujući prekomjernu bradikardiju, zbog inhibicije njegovog metabolizma fluoksetinom (vidjeti dio 4.3.).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Tamoksifen

Farmakokinetička interakcija između CYP2D6 inhibitora i tamoksifena, koja dovodi do smanjenja razine u plazmi od 65-75% jednog od najaktivnijih metabolita tamoksifena, endoksifena, je zabilježena u literaturi. U ispitivanjima je zabilježena smanjena učinkovitost tamoksifena prilikom istodobne primjene s nekim antidepresivima iz skupine SSRI-a. S obzirom da se ne može isključiti smanjeni učinak tamoksifena, istodobnu primjenu s potentnim inhibitorima CYP2D6 (uključujući fluoksetin) je potrebno izbjegavati kada je god to moguće (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

U ispitivanjima fluoksetin nije povisio razinu alkohola u krvi ili pojačao učinak alkohola. Međutim, ne preporuča se kombinacija SSRI-a i alkohola.

MAO-A inhibitori uključujući linezolid i metiltionin klorid (metilensko modriilo)

Rizik od serotoninskog sindroma uključujući dijareju, tahikardiju, znojenje, tremor, konfuziju ili komu. Ako se istodobna primjena ovih djelatnih tvari s fluoksetinom ne može izbjeći, potrebno je klinički nadzirati bolesnika, a ove istodobne lijekove primjenjivati u nižoj preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.4.).

Mekitazin

Može biti povećani rizik od nuspojava mekitazina (kao što je QT prolongacija) zbog inhibicije njegovog metabolizma fluoksetinom.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza

Fenitoin

Pri istodobnoj primjeni fluoksetina i fenitoina mijenjaju se razine fenitoina u krvi. U nekim su se slučajevima pojavili znakovi toksičnosti. Kod istodobne primjene ovih lijekova potrebno je primjenjivati konzervativni način titiranja lijekova i pažljivo nadzirati kliničko stanje bolesnika.

Serotonergički lijekovi (npr. litij, tramadol, buprenorfin, triptani, triptofan, selegilin (MAO-B inhibitori), gospina trava (Hypericum perforatum))

Zabilježeni su slučajevi blažeg oblika serotoninskog sindroma kada su se SSRI-i davali s lijekovima koji također imaju serotonergički učinak. Stoga se ovi lijekovi s fluoksetinom trebaju primjenjivati uz oprez, uz pomno i učestalije kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4.).

Produljenje QT intervala

Farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja između fluoksetina i drugih lijekova koji produljuju QT interval nisu provedena. Ne može se isključiti aditivni učinak fluoksetina i tih lijekova. Stoga se istodobna primjena fluoksetina s lijekovima koji produljuju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA i III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimoqid, haloperidol), triciklički antidepresivi, određeni antimikrobni lijekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin), antimalarici, osobito halofantrin, određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin), mora provesti uz oprez (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 4.9.).

Lijekovi koji utječu na hemostazu (oralni antikoagulansi, bez obzira na njihov mehanizam, inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove)

Rizik od pojačanog krvarenja. Potrebno je klinički pratiti bolesnika, uključujući učestalije mjerenje INR-a kod primjene oralnog antikoagulansa. Može biti potrebno prilagoditi dozu tijekom liječenja fluoksetinom te nakon prekida istoga (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Ciproheptadin

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi smanjenog antidepresivnog djelovanja fluoksetina kada se koristi u kombinaciji s ciproheptadinom.

Lijekovi koji uzrokuju hiponatremiju

Hiponatemiya je nuspojava fluoksetina. Primjena u kombinaciji s drugim lijekovima koji uzrokuju hiponatremiju (npr. diuretici, desmopresin, karbamazepin i okskarbazepin) može dovesti do pojačanog rizika (vidjeti dio 4.8.).

Lijekovi koji snižavaju epileptički prag

Napadaji su nuspojava fluoksetina. Primjena u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižavaju epileptički prag (npr. triciklički antidepresivi, SSRI, fenotiazini, butirofenoni, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) može dovesti do pojačanog rizika.

Drugi lijekovi koji se metaboliziraju s CYP2D6

Fluoksetin je jaki inhibitor CYP2D6, stoga istodobna primjena s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim enzimatskim susatavom može dovesti do interakcija, pogotovo onima koji imaju uski terapijski indeks (npr. fleikanid, propafenon, nebivolol) i onima koji se titriraju, no također i s atomoksetinom, karbamazepinom, tricikličkim antidepresivima i risperidonom. Njih treba započeti ili prilagoditi na najniže doze. To vrijedi i u slučaju kad se fluoksetin uzimao tijekom prethodnih pet tjedana.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neka su epidemiološka ispitivanja pokazala da je primjena fluoksetina u prvom tromjesečju trudnoće povećala rizik od kardiovaskularnih oštećenja. Mehanizam oštećenja je nepoznat. Ukupni podaci ukazuju da rizik kardiovaskularnog oštećenja u djece čije su majke uzimale fluoksetin iznosi 2 slučaja na 100 djece u odnosu na očekivani rizik koji u općoj populaciji iznosi približno 1 slučaj na 100 djece.

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena SSRI-a u trudnoći, osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta. Uočeni rizik je iznosio približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća u odnosu na 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća u općoj populaciji.

Osim toga, iako se fluoksetin može primjenjivati tijekom trudnoće, potreban je oprez, osobito u kasnoj trudnoći ili neposredno prije početka poroda jer su u novorođenčadi zabilježeni sljedeći učinci: razdražljivost, tremor, hipotonija, neprekidan plač, poteškoće pri sisanju ili spavanju. Ovi simptomi mogu ukazivati ili na serotoninergičke učinke ili na sindrom ustezanja. Vrijeme pojave i trajanje ovih simptoma mogu biti povezani s dugim poluvremenom fluoksetina (4 – 6 dana) i njegovog aktivnog metabolita, norfluoksetina (4 – 16 dana).

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

Dojenje

Fluoksetin i njegov metabolit norfluoksetin izlučuju se u majčino mlijeko. Zabilježene su nuspojave u dojenčadi. Ako je liječenje fluoksetinom neophodno potrebno, treba razmisliti o prekidu dojenja. Ako se dojenje nastavi, liječenje treba nastaviti najmanjom učinkovitom dozom fluoksetina.

Plodnost

Podaci dobiveni iz ispitivanja na životinjama pokazali su da fluoksetin može utjecati na kvalitetu sperme (vidjeti dio 5.3.).

Prijavljeni slučajevi u ljudi liječenih SSRI-ima pokazali su da je učinak na kvalitetu sperme reverzibilan.

Utjecaj na plodnost u ljudi do sada nije primijećen.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fluoksetin ne utječe ili zanemarlivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako fluoksetin nije utjecao na psihomotoričke funkcije zdravih dobrovoljaca, kao i svaki

psihoaktivni lijek može utjecati na sposobnost prosuđivanja i vještine. Bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje opasnim strojevima sve dok se ne uvjere da lijek ne utječe na njihove sposobnosti.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave kod bolesnika liječenih fluoksetinom su glavobolja, mučnina, nesanica, umor i proljev. Intenzitet i učestalost nuspojava smanjuju se s trajanjem liječenja i općenito ne dovode do prekida terapije.

Prikaz nuspojava

U nastavku teksta navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima na odraslima (n=9297) i prilikom spontanog prijavljivanja. Neke od tih nuspojava su zajedničke s drugim SSRI-ima.

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema njihovoj ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, neutropenija, leukopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: anafilaktička reakcija, serumska bolest

Endokrini poremećaji

Rijetko: neadekvatno izlučivanje antidiuretskog hormona

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje apetita¹

Rijetko: hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo često: nesanica²

Često: anksioznost, nervoza, nemir, napetost, smanjenje libida³, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi⁴

Manje često: depersonalizacija, povišeno raspoloženje, euforično raspoloženje, poremećaji razmišljanja, poremećaji orgazma⁵, bruksizam, suicidalno razmišljanje i ponašanje⁶

Rijetko: hipomanija, manija, halucinacije, agitacija, napadaji panike, konfuzija, poremećaj govora (disfemija), agresija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: poremećaji pažnje, omaglica, disgeuzija, letargija, somnolencija⁷, tremor

Manje često: psihomotorna hiperaktivnost, diskinezija, ataksija, poremećaj ravnoteže, mioklonus, poremećaj pamćenja

Rijetko: konvulzije, akatizija, bukoglosalni sindrom, serotoniniski sindrom

Poremećaji oka

Često: zamagljen vid

Manje često: midrijaza

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Srčani poremećaji

Često: palpitacije, produljen QT na elektrokardiogramu (QTcF \geq 450 milisekunde)⁸

Rijetko: ventrikularna aritmija uključujući *torsade de pointes*

Krvožilni poremećaji

Često: crvenilo uz osjećaj vrućine⁹

Manje često: hipotenzija

Rijetko: vaskulitis, vazodilatacija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: zijevanje

Manje često: dispneja, epistaksa

Rijetko: faringitis, plućni događaji (upalni procesi različite histopatologije i/ili fibroza)¹⁰

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: proljev, mučnina

Često: povraćanje, dispepsija, suha usta

Manje često: disfagija, gastrointestinalno krvarenje¹¹

Rijetko: ezofagealna bol

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: idiosinkratski hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip¹², urtikarija, pruritus, hiperhidroza

Manje često: alopecija, povećana sklonost stvaranju modrica, hladan znoj

Rijetko: angioedem, ekhimoza, reakcije fotoosjetljivosti, purpura, eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgija

Manje često: trzanje mišića

Rijetko: mialgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: češće mokrenje¹³

Manje često: dizurija

Rijetko: retencija urina, poremećaj mokrenja

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: ginekološko krvarenje¹⁴, erektilna disfunkcija, poremećaji ejakulacije¹⁵

Manje često: seksualna disfunkcija

Rijetko: galaktoreja, hiperprolaktinemija, prijavizam

Nepoznato: postpartalno krvarenje¹⁶

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor¹⁷

Često: osjećaj razdražljivosti, zimica

Manje često: opće loše stanje, neuobičajeno osjećanje, osjećaj hladnoće, osjećaj vrućine

Rijetko: krvarenje iz sluznice

Pretrage

Često: smanjenje težine

Manje često: povišene transaminaze, povišena gama-glutamil transferaza

¹ Uključuje anoreksiju

- ² Uključuje rano buđenje ujutro, poteškoće sa usnivanjem, poteškoće s održavanjem sna
- ³ Uključuje gubitak libida
- ⁴ Uključuje noćne more
- ⁵ Uključuje anorgazmiju
- ⁶ Uključuje suicid, suicidalnu depresiju, namjerno samo-ozljeđivanje, razmišljanje o samo-ozljeđivanju, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje, pokušaj suicida, morbidne misli, samo-ozljeđivačko ponašanje. Ovi simptomi mogu biti i uslijed podležće bolesti.
- ⁷ Uključuje hipersomniju, sedaciju
- ⁸ Na temelju mjerenja EKG-a u kliničkim ispitivanjima
- ⁹ Uključuje nalete vrućine
- ¹⁰ Uključuje atelektazije, intersticijsku bolest pluća, pneumoniju
- ¹¹ Uključuje najčešće krvarenje gingive, hematomezu, hematokeziju, rektalno krvarenje, hemoragičnu diareju, melenu i krvarenje iz ulkusa želuca
- ¹² Uključuje eritem, ekfolijativni osip, osip uz vrućinu, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip, vezikularni osip, umbilikalni eritematozni osip
- ¹³ Uključuje polakizuriju
- ¹⁴ Uključuje krvarenje iz cerviksa, disfunkciju uterusa, krvarenje iz uterusa, genitalno krvarenje, menometroragiju, menoragiju, metroragiju, polimenoreju, postmenopausalno krvarenje, krvarenje u uterusu, vaginalno krvarenje
- ¹⁵ Uključuje izostanak ejakulacije, disfunkciju ejakulacije, preuranjenu ejakulaciju, odgođenu ejakulaciju, retrogradnu ejakulaciju
- ¹⁶ Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).
- ¹⁷ Uključuje asteniju

Opis odabranih nuspojava

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanja

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom liječenja fluoksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Prijelomi kostiju

Epidemiološke studije, provedene uglavnom kod bolesnika u dobi od 50 i više godina, pokazale su povećani rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji su primali SSRI-e i tricikličke antidepresive. Mehanizam koji do toga dovodi nije poznat.

Simptomi ustezanja nakon prekida primjene fluoksetina

Simptomi ustezanja se često javljaju nakon prekida liječenja fluoksetinom. Najčešće prijavljene reakcije su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), astenija, uznemirenost ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uglavnom su blage do umjerene i prolaze same od sebe; ipak, u nekih bolesnika mogu biti teške i/ili trajati dulje (vidjeti dio 4.4.). Zbog toga se, kada liječenje više nije potrebno, preporučuje postupni prekid liječenja smanjivanjem doze fluoksetina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.)

Portal nije odobren za liječenje djece i adolescenata.

Dodatne nuspojave zabilježene specifično u ovoj populaciji ili s drugačijom učestalošću nego u odraslih opisane su u nastavku. Učestalost se bazira na podacima iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (n=610).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima često je primijećeno suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli), neprijateljstvo (bijes, razdražljivost, agresija, agitacija, pretjerana aktivnost), manične reakcije, uključujući maniju i hipomaniju (bez prethodno zabilježenih epizoda u tih bolesnika) i epistaksa te je isto češće zabilježeno u djece i adolescenata koji su primali antidepresive naspram onima koji su primali placebo.

Prijavljeni su izolirani slučajevi zastoja u rastu u kliničkoj primjeni (vidjeti i dio 5.1.).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima liječenje fluoksetinom je bilo povezano i sa smanjenjem razine alkalne fosfataze.

Izolirani slučajevi štetnih događaja koji bi mogli ukazivati na odgođenu seksualnu maturaciju ili seksualnu disfunkciju su prijavljeni u pedijatrijskoj kliničkoj primjeni (vidjeti i dio 5.3.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajevi predoziranja samim fluoksetinom obično su blagi. Simptomi predoziranja su mučnina, povraćanje, napadaji, kardiovaskularni poremećaji u rasponu od asimptomatskih aritmija (uključujući one s nodalnim ritmom i ventrikularne aritmije) ili promjena EKG-a koje ukazuju na produljenje QTc do zastoja srca (uključujući vrlo rijetke slučajeve *Torsade de Pointes*), poremećaji plućne funkcije i znakovi promjene statusa SŽS-a u rasponu od ekscitacije do kome. Smrtni slučajevi zbog predoziranja samo fluoksetinom vrlo su rijetki.

Liječenje

Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova te opće simptomatsko i potporno liječenje. Ne postoji specifični antidot.

Nije vjerojatno da će forsirana diureza, hemodijaliza, hemoperfuzija i izmjena krvi transfuzijom biti korisne. Aktivni ugljen, koji se može primjenjivati zajedno sa sorbitolom, može biti jednako djelotvoran ili djelotvorniji od izazvanog povraćanja ili ispiranja želuca. U liječenju predoziranja treba računati na mogućnost uzimanja više različitih lijekova. Bolesnike koji su uzeli preveliku dozu tricikličkih antidepresiva, a primaju ili su do nedavno primali fluoksetin, treba pažljivo nadzirati tijekom duljeg vremena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici; selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRISSRI)

ATK oznaka: N06AB03

Mehanizam djelovanja

Fluoksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina, što je vjerojatno njegov glavni mehanizam djelovanja. Fluoksetin gotovo nema afiniteta za druge receptore, kao što su alfa₁, alfa₂ i beta-adrenergički receptori, histaminski H₁-receptori, serotoniniski, muskarinski, dopaminski i GABA-receptori.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Velike depresivne epizode

U bolesnika s teškim depresivnim epizodama, provedena su klinička ispitivanja u kojima se uspoređivalo djelovanje fluoksetina s placebom i kontrolnom skupinom. Fluoksetin je bio značajno učinkovitiji od placeba prema Hamiltonovoj ljestvici depresije (HAM-D). U tim je ispitivanjima

fluoksetin imao značajno veći postotak uspjeha liječenja (definiranog kao 50 %-tno smanjenje HAM-D bodova) i remisija, u odnosu na placebo.

Odgovor na dozu

U ispitivanjima fiksnih doza lijeka, kod bolesnika s velikim depresivnim epizodama, krivulja odgovora na liječenje ukazala je da upotreba doza viših od preporučenih nije djelotvornija. Međutim, prema kliničkim iskustvima titriranje doze bi moglo imati prednost za neke bolesnike.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

U kratkotrajnim ispitivanjima (manje od 24 tjedna) fluoksetin je bio značajno učinkovitiji od placeba. Terapijski učinak se postigao dozom od 20 mg na dan, ali je pri višim dozama (40 ili 60 mg na dan) postotak odgovora bio još veći. Dugotrajna ispitivanja (tri kratkotrajne studije faze produljenja i studija prevencije relapsa) nisu pokazala učinkovitost.

Bulimija nervoza

U kratkotrajnim ispitivanjima (do 16 tjedana) u ambulantnih bolesnika koji su imali bulimiju nervozu prema kriterijima DSM-III-R liječenih dozom od 60 mg fluoksetina na dan, fluoksetin je bio značajno učinkovitiji od placeba u smanjenju pretjeranog uzimanja i namjernog izbacivanja hrane. Međutim, ništa se nije moglo zaključiti o dugotrajnijoj učinkovitosti lijeka.

Predmenstrualni disforični poremećaj

Dva placebo kontrolirana ispitivanja provedena su u bolesnica koje su prema DSM-IV ispunjavale dijagnostičke kriterije predmenstrualnog disforičnog poremećaja (PMDD). Bolesnice su bile uključene u ispitivanje ako su imale simptome dovoljno teške da su im bili narušeni socijalno funkcioniranje i radne sposobnosti te odnosi s drugima. Bolesnice koje su koristile oralne kontraceptive isključene su iz ispitivanja.

U prvom ispitivanju kontinuirane primjene 20 mg/dan, tijekom 6 ciklusa, poboljšanje se primijetilo u primarnom parametru učinkovitosti (razdražljivost, anksioznost i disforija).

U drugom ispitivanju s intermitentnim doziranjem tijekom luteinske faze ciklusa (20 mg/dan tijekom 14 dana) tijekom 3 ciklusa, poboljšanje se primijetilo u primarnom parametru učinkovitosti (skor na temelju dnevnika opisa težine problema).

Međutim, konačni zaključci o učinkovitosti i trajanju liječenja ne mogu se donijeti samo na temelju tih ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Velike depresivne epizode (djeca i adolescenti)

Provođena su klinička ispitivanja kod djece i adolescenata od 8 godina i više u usporedbi s placebom. Fluoksetin, u dozi od 20 mg, pokazao se značajno učinkovitiji od placeba u dva kratkotrajna pivotalna ispitivanja, mjereći ukupne rezultate smanjenja dječje depresije na skali (CDRS-R) i klinički ukupni dojam poboljšanja (CGI-I). U obje studije, bolesnici su zadovoljavali kriterije za umjerenu do teške velike depresivne epizode (DSM-III ili DSM-IV) u tri različita vrednovanja dječjih psihijatara. Djelotvornost fluoksetina u ispitivanjima može ovisiti o uključivanju selektivnog uzorka bolesnika (jedni kod kojih se nije spontano vraćala u razdoblju od 3-5 tjedana i oni čija se depresija nastavljala usprkos značajnoj pažnji).

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti, pri primjeni lijeka dužoj od 9 tjedana. Općenito, djelotvornost fluoksetina bila je umjerena. Stopa odgovora (mjera primarnog ishoda, definirana kao 30% smanjenje CDRS-R rezultata) pokazuje statistički značajnu razliku u jednoj od dvije pivotalne studije (58% za fluoksetin nasuprot 32% za placebo, $P = 0.013$ i 65% za fluoksetin nasuprot 54% za placebo, $P = 0,093$). U te dvije studije promjene srednje apsolutne vrijednosti u CDRS-R od osnovne do krajnje točke bila je 20 za fluoksetin nasuprot 11 za placebo, $P = 0,002$ i 22 za fluoksetin nasuprot 15 za placebo, $P < 0,001$.

Učinci na rast (djeca i adolescenti), vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.

Nakon 19 tjedana liječenja, pedijatrijski pacijenti liječeni fluoksetinom u kliničkim ispitivanjima dobivali su prosječno 1.1cm manje na visini ($p = 0.004$) i 1,1 kg manje na težini ($p = 0.008$) nego pacijenti liječeni placebom. U retrospektivno kontroliranoj opservacijskoj studiji s medijanom od 1,8 godina izloženosti fluoksetinu, pedijatrijski pacijenti liječeni fluoksetinom nisu imali razlike u rastu u odnosu na očekivani rast u visinu u odnosu na neliječene, (0,0cm, $p=0.9673$).

Portal nije odobren za liječenje djece i adolescenata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fluoksetin se dobro apsorbira iz probavnog sustava nakon oralne primjene. Uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Fluoksetin se u velikoj mjeri (oko 95 %) veže na bjelančevine plazme i široko raspodjeljuje (volumen raspodjele iznosi od 20 do 40 l/kg). Stanje dinamičke ravnotežne u plazmi postiže se nakon nekoliko tjedana primjene. Stanje dinamičke ravnotežne nakon produljene primjene slično je koncentraciji lijeka nakon 4 do 5 tjedana.

Biotransformacija

Fluoksetin ima nelinearni farmakokinetički profil s učinkom prvog prolaska kroz jetru. Maksimalna koncentracija u plazmi općenito se postiže 6 do 8 sati nakon primjene. Fluoksetin se opsežno metabolizira putem polimorfnog enzima CYP2D6. Fluoksetin se primarno metabolizira u jetri u aktivni metabolit norfluoksetin (desmetilfluoksetin) postupkom demetilacije.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije fluoksetina iznosi 4 do 6 dana, a norfluoksetina 4 do 16 dana. Zbog dugog poluvremena eliminacije, lijek je u krvi prisutan još 5 do 6 tjedana nakon prekida liječenja. Izlučuje se uglavnom (oko 60 %) putem bubrega. Fluoksetin se izlučuje u majčino mlijeko.

Posebne skupine

Starije osobe

Kinetički parametri zdravih starijih osoba ne razlikuju se od parametara mlađih osoba.

Djeca i adolescenti

Srednja koncentracija fluoksetina u djece je približno dvostruko viša nego u adolescenata, dok je srednja koncentracija norfluoksetina 1,5 puta viša. Ravnotežna koncentracija u plazmi ovisi o tjelesnoj masi, a viša je u djece manje tjelesne mase (vidjeti dio 4.2.). Kao i u odraslih, fluoksetin i norfluoksetin se opsežno akumuliraju nakon višekratne oralne primjene; stanje dinamičke ravnoteže u plazmi se postigne unutar 3 – 4 tjedna dnevnog doziranja.

Insuficijencija jetre

U bolesnika sa insuficijencijom jetre (alkoholnom cirozom) poluvrijeme eliminacije fluoksetina i norfluoksetina produljeno je na 7, odnosno 12 dana. Treba razmotriti primjenu lijeka u manjoj dozi ili rjeđe.

Insuficijencija bubrega

Nakon jednokratne doze fluoksetina u bolesnika s blagim, umjerenim ili potpunim zatajivanjem bubrega (anurijom) kinetički parametri nisu se promijenili u usporedbi s onima u zdravih dobrovoljaca. Međutim, nakon ponovljene primjene primijećeno je povećanje platoa ravnotežne koncentracije u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dokaza o kancerogenosti ili mutagenosti na temelju *in vitro* ispitivanja na životinjama.

Ispitivanja na odraslim životinjama

U 2-generacijskom reprodukcijском ispitivanju na štakorima, fluoksetin nije proizveo štetne učinke na parenje ili plodnost štakora, nije pokazao teratogenost i nije utjecao na rast, razvoj ili reprodukcijске parametre potomstva.

Koncentracije prehranom davanih doza približno su bile ekvivalentne 1,5, 3,9, i 9,7 mg fluoksetina/kg tjelesne težine.

Muški miševi kojima je fluoksetin davan 3 mjeseca u hrani u dozi približno ekvivalentnoj 31 mg/kg pokazali su smanjenje težine testisa i hipospermatogenezu. Međutim, razina ovih doza premašuje maksimalne podnošljive doze, s obzirom su primijećeni značajni znakovi toksičnosti.

Ispitivanja na mladim životinjama

U juvenilnom toksikološkom ispitivanju na CD štakorima, primjena 30 mg/kg/dan fluoksetinklorida od 21 do 90 postnatalnog dana rezultirala je ireverzibilnom degeneracijom i nekrozom testisa, vakuolizacijom epididimalnog epitela, nezrelošću i neaktivnošću ženskog reproduktivnog sustava i smanjenom fertilnošću. Odgađanje seksualnog sazrijevanja primijećeno je u mužjaka (10 i 30 mg/kg/dan) i ženki (30 mg/kg/dan). Značaj tih nalaza za čovjeka je nepoznat. U štakora koji su dobivali 30 mg/kg, uočeno je smanjenje duljine femura u usporedbi s kontrolnom skupinom i degeneracija skeletnih mišića, nekroza i regeneracija. Kod 10 mg/kg/dan, vrijednost u plazmi životinja dostigla je približno 0,8 do 8,8 puta (fluoksetin) i 3,6 do 23,2 puta (norfluoksetin) vrijednosti koje su obično primijećene u pedijatrijskih bolesnika. Kod 3 mg/kg/dan, vrijednost u plazmi životinja dostigla je približno 0,04 do 0,5 puta (fluoksetin) i 0,3 do 2,1 puta (norfluoksetin) vrijednosti koje su obično primijećene u pedijatrijskih bolesnika.

Ispitivanje na mladim miševima pokazalo je da inhibicija serotoninskog transportera sprečava prirast kosti. Izgleda kako su ti podaci potkrijepljeni kliničkim nalazima. Reverzibilnost ovog učinka nije utvrđena.

Drugo ispitivanje u mladim miševima (tretirani od 4 do 21 postnatalnog dana) pokazalo je da inhibicija serotoninskog transportera ima dugotrajno djelovanje na ponašanje miševa. Nema informacija je li učinak reverzibilan. Klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

kukuruzni škrob, prethodno geliran
dimetikon

Kapsula:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
boja patent blue V (E131)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

14 (2x7) kapsula u (PP//Al) blisteru

28 (4x7) kapsula u (PP//Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-581320968

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17. ožujak 2011. /22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. veljače 2024.