

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ FLUNISAN

1.ИМЕ НА ЛЕКОТ

- FLUNISAN таблети од 20 mg.
- INN име: fluoxetine.

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета Flunisan содржи 20 mg флуоксетин во форма на хидрохлорид.

За помошните сусстанции видете дел 6.1.

3.ФАРМАЦЕВТСКИ ФОРМИ

Таблети. Светло-плава биконвексна таблета со делбена линија која поминува низ половината на едната страна.

4.КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1.ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Возрасни

- Големи депресивни епизоди;
- Опсесивно-компулзивни нарушувања;
- Булимија нервоза: Flunisan е индициран како додаток на психотерапијата со цел за намалување на прекумерениот внес и присилното исфрлање на храна.

Деца и адолесценции на возраст поголема од 8 години

Умерени до тешки големи депресивни епизоди, во колку нема подобрување на депресијата после 4-6 сеанси психо-терапија. Терапијата со антидепресиви кај деца и млади лица со умерена и тешка депресија треба секогаш да биде во комбинација со психо-терапија.

4.2.ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

Таблетите Flunisan се даваат перорално.

Терапија на големи депресивни епизоди

Возрасни и деца: препорачана дневна доза е 20 mg на ден. Доколку е потребно дозата треба да се прилагоди во тек на 3-4 недели од почетокот на терапијата, а и покасно во колку е тоа клинички неопходно. Иако можноста за јавување на несакани дејства е поголема при примена на поголеми дози, кај некои пациенти кај кои дозата од 20 mg нема ефект, дозата може постепено да се зголеми до максимална доза од 60 mg (видете дел 5.1.). Прилагодувањето на дозата треба да се врши внимателно, кај секој пациент индивидуално со цел да се обезбеди одржување на пациентот на најмалата ефективна доза.

Пациентите со депресија треба доволно долго да ја примаат терапијата, најмалку 6 месеци со цел да се повлечат сите симптоми на болеста.



Терапија на опсесивно-компулзивни пореметувања :

Возрасни и стари лица: Препорачана дневна доза е 20 mg. Иако постои зголемена можност од јавување на несакани дејства при давање на повисоки дози на лекот, кај некои пациенти во колку после две недели нема задоволителен одговор со примена на доза од 20 mg, дозата може постепено да се зголеми до максимум 60 mg на ден.

Доколку нема подобрување во временски период од 10 недели, треба да се размисли дали да се продолжи терапијата со флуоксетин. Меѓутоа во случај на добар тераписки одговор, терапијата може да се продолжи со индивидуално прилагодена доза. Со оглед на тоа дека не постојат систематски студии кои би дале одговор на прашањето за должината на терапијата со флуоксетин, а опсесивно-компулзивните пореметувања претставуваат хронична болест, кај пациентите кај кои е забележан поволан одговор на терапијата рационално е да се размисли за продолжување на терапијата и после 10 недели.

Дозата треба внимателно да се прилагоди, на индивидуална основа, како би се одржал соодветен тераписки ефект со примена на најмалата ефективна доза. Потребата за терапија треба периодично да се процени. Некои клиничари предлагаат истовремена бихевиорална психотерапија за пациентите кај кои фармакотерапијата има успех.

Долготрајна ефикасност (подолга од 24 недели) не е покажана во терапијата на опсесивно-компулзивните пореметувања.

Терапија на булимија :

Возрасни и стари лица: Препорачана дневна доза е 60 mg на ден. Долготрајна ефикасност (подолга од 3 месеци) не е покажана во оваа индикација.

Сите индикации

Возрасни: Препорачаната дневна доза може да се зголемува или намалува. Дози поголеми од 80 mg/ден не се систематски проценети.

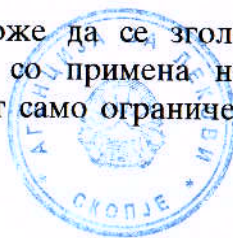
Флуоксетин може да се примени во единечни или поделени дози, за време на или помеѓу оброци.

По прекин со терапијата, активната супстанција на лекот се задржува во организмот со недели. Ова треба да се земе во предвид при започнување и прекин на терапијата.

Деца и адолесценти на возраст од 8 и повеќе години (умерени до тешки големи депресивни епизоди)

Терапијата треба да се започне и следи од страна на специјалист. Почетната доза е 10 mg/ден. Прилагодување на дозата треба да се врши внимателно, на индивидуална основа, како би се обезбедило одржување на пациентот на најмалата ефективна доза.

После 1 до 2 недели, дневната доза може да се зголеми на 20 mg. Искуството од клиничките испитувања со примена на дневни дози поголеми од 20 mg е минимално. Постојат само ограничени податоци за терапија која траела подолго од 9 недели.



Деца со помала телесна маса

Поради повисоките нивоа на лекот во плазмата што произлегува од помалата телесна маса, терапискиот ефект може да се постигне и со примена на помали дози (видете дел 5.2). Кај педијатријски пациенти кои реагираат на терапија, треба да се преиспита потребата за континуирана терапија подолга од 6 месеци. Во колку не се постигне клиничко подобрување во временски период од 9 недели, треба да се размисли за прекин на терапија со флуоксетин.

Стари лица

Внимание е неопходно при зголемување на дозата. Дневната доза генерално не треба да биде поголема од 40 mg. Максимална препорачана доза е 60 mg на ден.

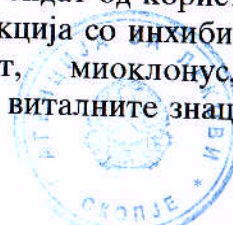
Кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб треба да се размисли за примена на помала доза или поретко давање на лекот (пример: 20 mg секој втор ден) (видете дел 5.2.). Истоте се однесува за пациенти кај кои истовремена терапија може да предизвика интеракции со флуоксетин (видете дел 4.5.).

Симптоми кои се јавуваат при прекин на терапијата со лекоот

Треба да се избегнува нагол прекин на примената на лекот. При прекин на терапијата со флуоксетин дозата треба постепено да се намалува во период од најмалку една до две недели со цел да се намали ризикот од појава на апстиненцијални симптоми (видете дел 4.4 и 4.8). Во колку во тек на намалувањето на дозата или по прекилот на терапијата, дојде до појава на тешко подносливи симптоми може да се разгледа употребата на претходно применетите дози. Во натамошниот период, лекарот може да продолжи со намалување на дозата, но постапката треба да трае подолго од претходниот пат.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на флуоксетин или било која состојка на лекот;
- Истовремена примена на инхибитори на моноаминооксидаза (инхибитори на МАО). Случаи на сериозни и понекогаш фатални реакции се пријавени кај пациенти кои примале селективен инхибитор на повторното превземање на серотонин (ССРИ) во комбинација со инхибитор на МАО, како и кај пациенти кои неодамна ја прекинале терапијата со некој ССРИ и започнале терапија со инхибитор на МАО. Терапијата со флуоксетин треба да се започне најмалку 2 недели по прекин на терапијата со ирреверзибилен инхибитор на МАО и следниот ден по прекин на терапијата со реверзибилен инхибитор на МАО. Пријавени се случаи со карактеристики слични на серотонински синдром (кој може да личи и да биде дијагностициран како невролептичен малиген синдром). Ципрохептадин или дантролен можат да бидат од корист кај пациенти со овие реакции. Симптомите на интеракција со инхибитори на МАО вклучуваат: хипертермија, ригидитет, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи промени на виталните знаци, промени на



менталниот статус вклучувајќи и конфузија, иритабилност и екстремна агитација, со прогресија до делириум и кома. Според тоа, контраиндицирана е примена на флуоксетин во комбинација со неселективни инхибитори на МАО.

Слично, треба да поминат најмалку 5 недели по прекин на терапијата со флуоксетин пред започнување на терапијата со инхибитор на МАО. Во колку флуоксетин се применува во подолг временски период и/или во поголема доза, треба да се размисли и за подолг временски интервал.

Комбинацијата на флуоксетин со реверзибилен инхибитор на МАО (пример: моклобемид, линезолид, метилтиониум хлорид-познат како метиленско сино-реверзибилен неселективен инхибитор на МАО кој се користи за третман на метхемоглобинемия) не се препорачува. Терапијата со флуоксетин може да започне наредниот ден по прекин на терапијата со реверзибилен инхибитор на МАО.

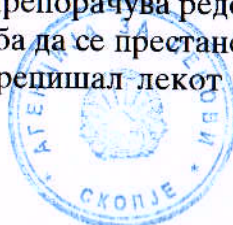
Во излучителни случаи, линезолид (антибиотик кој е реверзибилен неселективен инхибитор на МАО) може да се дава истовремено со флуоксетин но само доколку има услови за внимателно следење на пациентот за појава на симптоми на серотонински синдром и за следење на крвниот притисок.

4.4.МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Примена кај деца и адолесценти помлади од 18 години

Во текот на клиничките испитувања кај деца и адолесценти кои биле на терапија со антидепресиви почесто се забележани суицидно однесување (обид за самоубиство и самоубиствени идеи) и насилност (предоминантна агресија, опозиционо однесување и бес) во однос на оние кои примале плацебо. Флуоксетин треба да се применува кај деца и адолесценти на возраст од 8 до 18 години само за третман на умерени до тешки големи депресивни епизоди, но не и при други индикации. Во колку сепак врз основа на клиничката потреба за терапија со флуоксетин, се донесе одлука да се даде лекот, пациентот треба внимателно да се следи поради можната појава на суицидни симптоми. Дополнително, постојат само ограничени докази во врска со долготрајните ефекти врз безбедноста од примена на лекот кај деца и адолесценти, вклучувајќи ги ефектите врз растењето, сексуалното созревање и когнитивниот, емотивниот и бихејвиоралниот развој (видете дел 5.3).

Во тек на клиничко испитување со времетраење од 19 недели, кај деца и адолесценти кои примале терапија со флуоксетин забележен е успорен раст и добивање во телесна тежина (видете дел 4.8). Не е утврдено дали постои ефект врз достигнување на нормална висина по прекин на растот. Можноста за одложен пубертет не може да се исклучи (видете дел 5.3 и 4.8). За време на и по терапијата со флуоксетин треба да се следат растот и развојот во пубертет (висина, телесна маса, развој по TANNER скалата). Во колку дојде до застој во било која од наведените категории, потребна е консултација со педијатар. За време на клиничките испитувања кај деца, често се пријавувани манија и хипоманија (видете дел 4.8). Поради можноста од појава на овие состојби, се препорачува редовно следење. Кај секој пациент кој е во манична фаза треба да се престане со примената на флуоксетин. Важно е лекарот кој го препишал лекот внимателно да ја



продискутира користа и ризикот од терапијата со детето/младата личност и/или неговите родители.

Исип и алергиски реакции

Пријавени се исип, анафилактоидни реакции и прогресивни системски реакции, понекогаш сериозни (кои вклучуваат кожа, бубрези, црн дроб или бели дробови). При појава на исип или други алергиски појави за кои не може да се утврди алтернативна етиологија, треба да се престане со примена на флуоксетин.

Епилептични напади

Епилептични напади представуваат потенцијален ризик при примена на антидепресиви. Поради тоа, како што е случај и со други антидепресиви, флуоксетин треба внимателно да се вклучи како терапија кај пациенти со анамнеза на епилептични напади. Терапијата треба да се прекине кај секој пациент кај кој ќе се јават епилептични напади или ќе дојде до појава на зголемена зачестеност на нападите. Треба да се избегнува примена на флуоксетин кај пациенти со нестабилни конвулзивни нарушувања/епилепсија а пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат.

Манија

Антидепресивите треба внимателно да се применуваат кај пациенти со манија/хипоманија во анамнезата. Како и со сите антидепресиви, треба да се прекине со употреба на флуоксетин кај било кој пациент кој е во манична фаза.

Функција на црниот дроб/бубрези

Флуоксетин екстензивно се метаболизира во црниот дроб и се елиминира преку бубрезите. Кај пациентите со значајна дисфункција на црниот дроб се препорачува примена на помали дози, како што е примена секој втор ден. При примена на флуоксетин во доза од 20 mg/ден во период од 2 месеци кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција ($GFR < 10 \text{ ml/min}$), кои се на дијализа, не била регистрирана разлика во концентрацијата на флуоксетин или норфлуоксетин во плазмата во однос на контролната група (пациенти со нормална функција на бубрезите).

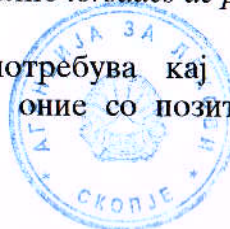
Тамоксифен

Флуоксетин е потентен инхибитор на CYP2D6 и може да доведе до намалување на концентрацијата на ендоксифен (еден од најважните метаболити на тамоксифен). Заради тоа, доколку е можно, за време на третманот со тамоксифен треба да се избегнува примена на флуоксетин (видете дел 4.5).

Нарушувања на срце

По пуштање на лекот во промет пријавени се случаи на продолжен QT интервал и вентрикуларна аритмија вклучително *torsades de pointes* (видете дел 4.5, 4.8 и 4.9).

Флуоксетин треба внимателно да се употребува кај пациенти со конгенитално продолжен QT интервал, кај оние со позитивна семејна



анамнеза за продолжен QT интервал или кај пациенти со присутни други ко-морбидности кои може да се причина за појава на аритмија (на пр. хипокалиемија, хипомагнезијемија, брадикардија, акутен миокардијален инфаркт или декомпензирана срцева инсуфициенција) како и кај пациентите кои се изложени на зголемена концентрација од лекот (на пр. со хепатална инсуфициенција).

Губење на телесната маса

Кај пациенти кои земаат флуоксетин може да дојде и до губење на телесната маса, кое обично е сразмерно на почетната телесна маса.

Дијабетес

Кај пациенти со дијабетес, терапијата со инхибитор на превземањето на серотонин може да влијае на контролата на гликемијата. За време на терапијата со флуоксетин може да се јави хипогликемија а по прекин на терапијата може да се јави хипергликемија. Може да е неопходно прилагодување на дозата на инсулин и/или оралните антидијабетици.

Самоубиство/самоубиствени идеи

Депресијата е асоцирана со зголемен ризик од суицидни идеи, самоповредување и самоубиство (настани поврзани со суицидот). Ризикот е присутен се до појавата на значајна ремисија на болеста. Со оглед на тоа дека во тек на првите неколку недели терапија или не мора да дојде до подобрување, пациентите треба да се под строга контрола се додека не се јави подобрување. Општо клиничко искуство е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раниот стадиум на опоравок. Другите психијатријски состојби за кои се применува флуоксетин исто така може да се асоцирани со зголемен ризик од појава на настани поврзани со суицид. Дополнително, овие состојби можат да бидат во ко-морбидитет со големи депресивни пореметувања. При употреба на лекот кај пациенти со други психијатриски пореметувања треба да се применат истите мерки на претпазливост како и при терапијата на пациенти со големи депресивни пореметувања.

Познато е дека пациентите кои во анамнезата имаат настани поврзани со самоубиство и оние кои имале самоубиствени идеи пред почеток на терапијата, се изложени на поголем ризик од појава на суицидни идеи и за време на терапијата треба да се под строг надзор.

Мета-анализата на плацебо-контролираните клинички студии со примена на антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања покажала дека во групата на пациенти на возраст под 25 години кои примале антидепресивни лекови постои поголем ризик од суицидно однесување споредено со групата која примал плацебо.

За време на третманот пациентите треба да се под строг медицински надзор, особено на почеток од терапијата и по промена на дозата.

Пациентите (како и нивните старатели) треба да се предупредат и да обратат внимание на појавата на овие настани и во случај на појава на овие симптоми веднаш да побараат медицински совет.



Акатизија/психомоторен немир

Примената на флуоксетин е поврзана со развој на акатизија која ја карактеризира субјективно непријатен или мачен немир и потреба за движење и обично проследена со неспособност да се седи или стои мирно. Најчесто се појавува во првите неколку недели од терапијата. Кај пациенти кај кои доаѓа до појава на овие симптоми, зголемување на дозата може да биде многу штетно.

Симптоми поради прекин на примането на инхибитор на првземањето на серотонин

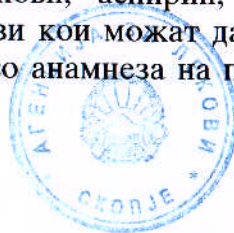
Појавата на симптоми поради прекин на примането на лекот е вообичаена, посебно ако прекилот на терапијата се направи нагло (видете дел 4.8). Во тек на клинички испитувања, појава на несакани дејства по прекин на терапијата се јавила кај околу 60% пациенти во групата која примала флуоксетин и плацебо. Тешки несакани настани се јавиле кај 17% од групата која примала флуоксетин и 12% од групата која примала плацебо.

Ризикот од појава на симптоми поради прекин на примането на лекот зависи од неколку фактори вклучувајќи го и времетраењето на терапијата и дозата која е применета, како и брзината на намалување на дозата на лекот. Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, сензитивни пореметувања (вклучувајќи и парестезии), пореметување на сонот (вклучувајќи и несоница и интензивно сонување), астенија, агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор и главоболка. Генерално овие симптоми се со благ до умерен интензитет, меѓутоа кај некои пациенти можат да бидат и со силен интензитет. Обично се јавуваат во тек на првите неколку дена по прекин на терапијата. Во принцип овие симптоми спонтано се повлекуваат и тоа обично во тек на 2 недели иако кај некои пациенти можат да бидат продолжени (2-3 месеци или повеќе). Поради тоа при прекин на терапијата со флуоксетин се препорачува титрирање на дозата на флуоксетин во период од најмалку 1-2 недели во согласност со потребите на пациентот (видете дел 4.2).

Хеморагии

Има пријави за крварења на кожата како што се екхимози и пурпура во тек на примената на селективни инхибитори на превземањето на серотонин. Екхимози се пријавени како ретко несакано дејство во тек на терапијата со флуоксетин. Ретко се јавуваат други хеморагиски манифестации (пример: гинеколошки хеморагии, гастроинтестинални и други кожни и мукозни крварења).

Мерки на претпазливост се советуваат кај пациенти кои земаат ССРИ истовремено со орални антикоагулантни лекови и лекови за кои е утврдено дека имаат влијание на функцијата на тромбоцитите (пример: атипични антипсихотици како што се клозапин, фенотиазини, поголем број на трициклични антидепресивни лекови, аспирин, нестероидни антиинфламаторни лекови) или други лекови кои можат да го зголемат ризикот од крварење, како и кај пациенти со анамнеза на пореметување на крварењето.



Електроконвулзивна терапија (ЕКТ)

Има ретки пријави за продолжени напади кај пациенти кои примаат флуоксетин и се подвргнати на ЕКТ. Поради тоа се препорачува превземање на посебни мерки на претпазливост кај пациенти кои примаат флуоксетин, а треба да се подвргнат на електроконвулзивна терапија.

Кантарион

При истовремена примена на ССРИ и хербални препарати кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да се јави потенцирање на серотонинергичните ефекти како што е појава на серотонински синдром. Ретко кај пациентите кои примаат флуоксетин е пријавен развој на серотонински синдром или појава слична на невролептичен малигени синдром. Можноста за нивна појава се зголемува при истовремена примена на серотонинергички лекови (пример: L-триптофан) и/или невролептички лекови. Терапијата со флуоксетин треба веднаш да се прекине и итно да се започне супортивна терапија при појава на некои од следната група симптоми: хипертермија, ригидитет, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи промени на виталните знаци, промени на менталниот статус, вклучувајќи и конфузија, иритабилност и екстремна агитација кои прогредираат до делириум и кома.

4.5.ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ

Студии за проучување на интеракциите се спроведени само кај возрасни особи.

Полувреме на елиминација

Долгото полувреме на елиминација на флуоксетин и норфлуоксетин треба да се има во предвид при разгледување на фармакодинамските и фармакокинетските интеракции посебно при премин од флуоксетин на друг антидепресив (видете дел 5.2).

Инхибитори на МАО

Видете дел 4.3.

Комбинација која не се препорачува: со инхибитори на МАО-А.

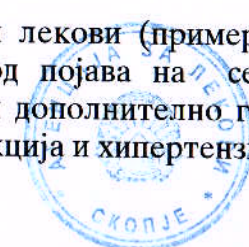
Комбинации при кои е потребна претпазливост: со инхибитори на МАО-В (селегилин) постои ризик од јавување на серотонински синдром и се препорачува клиничко следење.

Фенитоин

Регистрирани се промени во плазматската концентрација при комбинирана употреба на фенитоин и флуоксетин. Во некои случаи се манифестирала токсичност. Треба да се разгледа конзервативната шема на титрирање на конкомитантниот лек и да се следи клиничката состојба на пациентот.

Серотонинергички лекови

Истовремена примена со серотонинергички лекови (пример: трамадол, триптани) може да го зголеми ризикот од појава на серотонински синдром. Истовремена примена со триптани дополнително го зголемува ризикот од појава на коронарна вазоконстрикција и хипертензија.



Литиум и триптофан

Постојат извештаи за појава на серотонински синдром кога истовремено се применуваат овие два лека со ССРИ и поради тоа треба да се применат мерки на претпазливост. Кога флуоксетин се применува со литиум, потребно е внимателно и често да се следи клиничката состојба.

CYP2D6 изоензим

Поради тоа што метаболизмот на флуоксетин (како и на трицикличните антидепресиви и други селективни серотонински антидепресиви) го вклучуваат цитохромниот систем на изоензимот CYP2D6 во црниот дроб, истовремена терапија со други лекови кои исто така се метаболизираат преку овој ензимски систем може да доведе до интеракција. Истовремена терапија со лекови кои во главно се метаболизираат преку овој ензимски систем и кои имаат мал тераписки индекс (како што се: флекаинид, енкаинид, карбамазепин и трициклични антидепресиви), треба да се почне и да се одржува со примена на најмалата ефективна доза. Ова исто така се однесува и доколку флуоксетин е применет во тек на последните 5 недели. Постојат литературни податоци за фармакокинетски интеракции помеѓу инхибиторите на CYP2D6 и тамоксифен што резултира со намалување на плазматската концентрација на еден или повеќе активни метаболити на тамоксифен (на пр. ендоксифен) за 65-75%. Во некои студии при истовремена апликација на ССРИ и тамоксифен регистрирана е намалена ефикасност на тамоксифен. Заради тоа, доколку е можно, за време на третманот со тамоксифен треба да се избегнува примена на потентни инхибитори на CYP2D6 (вклучително и флуоксетин) (видете дел 4.4).

Орални антикоагулантни лекови

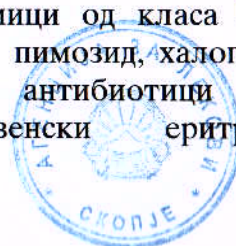
При истовремена примена на флуоксетин со орални антикоагулантни лекови се пријавени (но не често) променети антикоагулантни ефекти (лабораториски вредности и/или клинички знаци и симптоми), без утврден образец, но кои вклучуваат и појачано крварење. Кај пациентите кои примаат варфарин треба внимателно да се следи процесот на коагулација на почеток или при прекин на третманот со флуоксетин (видете дел 4.4).

Електроконвулзивна терапија (ЕКТ)

Има ретки пријави за продолжени напади кај пациенти кои примаат флуоксетин и се подвргнати на ЕКТ. Поради тоа се препорачува превземање на посебни мерки на претпазливост кај пациенти кои примаат флуоксетин, а треба да се подвргнат на електроконвулзивна терапија.

Продолжување на QT интервалот

Не се спроведени студии за фармакокинетски и фармакодинамски интеракции помеѓу флуоксетин и другите лекови кои го продолжуваат QT интервалот. Не може да се исклучи адитивен ефект на флуоксетин и овие лекови. Заради тоа при примена на флуоксетин и лекови кои го продолжуваат QT интервалот како: антиаритмици од класа IA и III антипсихотици (на пр. деривати на фенотиазин, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресивни лекови, некои антибиотици (на пр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, интравенски еритромицин,



пентамидин), антималярици особено халофантрин и одредени антихистаминици (астемизол, мизоластин), треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

Алкохол

Во тек на формалните тестови, флуоксетин не довел до зголемување на нивото на алкохол во крвта или до зголемување на ефектот на алкохол. Меѓутоа, не се препорачува истовремена примена на ССРИ и алкохол.

Канџарион

Како и со други ССРИ, помеѓу флуоксетин и хербалниот препарат на кантарион (*Hypericum perforatum*) можат да се јават фармакодинамските интеракции и да бидат причина за потенцирање на несаканите дејства.

4.6.БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Податоците од некои епидемиолошки студии укажуваат на зголемен ризик од појава на кардиоваскуларни малформации асоцирани со примената на флуоксетин за време на првиот триместер од бременоста. Не е познат механизмот на развој на овие малформации. Сите достапни податоци покажуваат дека ризикот од појава на кардиоваскуларни малформации кај новородени од мајки кои примале флуоксетин изнесува 2/100 споредено со 1/100 кој е очекуваниот ризик од појава на овој дефект во општата популација.

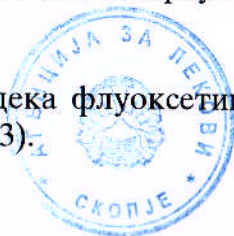
Епидемиолошките податоци покажуваат дека примената на ССРИ за време на бременост особено во касна бременост може да го зголеми ризикот од развој на перзистентна белодробна хипертензија кај новороденото. Регистриран е ризик кој изнесува 5 случаи на 1000 новородени наспроти ризикот во општата популација кој изнесува 2/1000. Флуоксетин може да се применува за време на бременоста со превземање на посебни мерки на претпазливост, особено во покасните фази на бременоста и непосредно пред породувањето. Кај новородени чии мајки примале флуоксетин до породувањето пријавени се следните несакани дејства: иритабилност, тремор, хипотонија, долготрајно плачење, тешкотии при цицањето и успивањето. Овие симптоми можат да укажат на серотонинергички ефекти или на симптоми поради прекин на лекот. Појавата на овие симптоми и нивното времетраење се поврзани со долгиот полуживот на елиминација на флуоксетин (4-6 дена) и неговиот активен метаболит, норфлуоксетин (4-16 дена).

Доење

Флуоксетин и неговиот метаболит, норфлуоксетин се излачуваат преку млекото. Кај доенчиња чии мајки примале флуоксетин пријавена е појава на несакани ефекти. Во колку терапијата со флуоксетин е неопходна треба да се размисли за прекин на доењето, а во случај да се продолжи со доењето треба да се препише најмалата ефективна доза на флуоксетин.

Фертилитет

Податоците од клиничките студии укажуваат дека флуоксетин може да влијае врз квалитетот на спермата (видете дел 5.3).



Податоците од студии со примена на некои ССРИ покажуваат дека ефектот врз квалитетот на спермата е реверзибилен. До сега не е регистриран ефект врз плодноста кај луѓе.

4.7.ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И УПОТРЕБА НА МАШИНИ

Иако во испитувања на здрави доброволци е докажано дека флуоксетин не влијае врз психомоторните способности, секоја психоактивна супстанција може да влијае на способноста за проценување или вештина на управување на моторни возила или ракување со машини. Пациентите треба да се советуваат да избегнуваат управување со возило или ракување со опасни машини се додека не се осигураат дека лекот нема влијание на овие способности.

4.8.НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА :

Најчесто пријавени несакани дејства кај пациентите кои примале флуоксетин се: главоболка, наузеа, несоница, умор и дијареа. При континуирана терапија интензитетот и зачестеноста на несаканите дејства може да се намалат. несаканите дејства обично не се причина за прекина на третманот.

Подолу се наведени несаканите дејства забележани за време на клиничките студии (n=9297) и од спонтани пријави на пациенти пом пуштање на лекот во промет. Некои од овие несакани дејства се заеднички за сите ССРИ.

Несаканите дејства рангирани според органскиот систем и честотата на јавување можат да бидат: многу чести (>1/10), чести (>1/100 и <1/10), повремени (>1/1000 и <1/100), ретки (>1/10 000 и <1/1000) и многу ретки (<1/10,000), вклучувајќи и изолирани случаи.

Несаканите дејства се претставени според опаѓање на нивниот интензитет:

Органски систем	Многу чести	Чести	Повремени	Ретки	Многу ретки	Не е познат
Нарушувања на крв и лимфен систем.					тромбоцитопенија	
Имунолошки нарушувања.				Анафилактика реакција серумска болест		
Ендокринолошки нарушувања						Нарушена секреција на АДХ
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит ¹			Хипонатриемија	
Психијатриски нарушувања	Несоница ²	Анксиозност Нервоза Немир Напнатост Намалено либидо ⁴ Нарушен сон Абнормален	Деперсонализација Зголемно расположение Еуфорија Необични мисли Нарушен оргазам ⁵ бруксизам	Хипоманија Манија Халуцинации Агитација Панични мисли		Суицидни мисли и однесување ¹⁴ конфузија Дткане



Збирен извештај за особиниџе на лекој FLUNISAN

		сон ³				
Нарушување на нервниот систем	Главоболка	Нарушено внимание Вртоглавица Нарушен вкус Летаргија Поспаност ⁶ тремор	Психомоторна хиперреактивност Дискинезија Атаксија Нарушена рамнотежа Миоклонус	Конвулзии Акатизија Букоглосален синдром		Серотонински синдром Нарушена меморија
Нарушување на окото		Заматен вид	Мидријаза			
Нарушување на увото и центарот за рамнотежа						Тинитус
Кардиолошки нарушувања		Палпитации		Вентрикуларни аритмии вклучително torsades de pointes Продолжен QT интервал на ЕКГ		
Васкуларни нарушувања		Напади на црвенило ⁷	Хипотензија	Васкулитис Вазодилатација		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Зевање	Диспнеа	Фарингитис		Белодробни нарушувања (инфламаторни процеси и/или фиброза) Епистакса
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа наузеа	Повраќање Диспепсија Сува уста	Дисфагија	Езофагеална болка		Гастроинтестинално крварење ¹⁵
Хепатобилијарни нарушувања						Идиосинкратички и хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип ⁸ Уртикарија Јадеж Хиперхидроза	Алопеција Зголемена склоност кон појава на модрици Ладна пот	Ангиедем Екхимоза Фотосензитивност Пурпура		Мултиформен еритем ¹³
Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво		Артралгија	Мускулни грчеви			Мијалгија
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Зачестено мокрење ⁹	Дизурија	Ретенција на урина		Нарушено мокрење
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката		Гинеколошки крварења ¹¹ Ерекtilна дисфункција Нарушена ејакулација ¹⁰	Сексуална дисфункција	Галактореа хиперпролактинемичка		Пријапизам
Општи нарушувања и	Замор ¹²		Малаксаност Лоша општа			Крварење во слузокожа



нарушувања на местото на апликација			состојба Чувство на ладно Чувство на топлина			
Лабораториски анализи		Намалена тежина				Нарушени функционални тестови а хеп

1. вклучително и анорексија
2. вклучително и рано утринско будење, почетна несоница, несоница во текот на ноќта
3. вклучително и кошмари
4. вклучително и губиток на либидото
5. вклучително и анборгазмија
6. вклучително и хиперсомнија, седација
7. вклучително и топлотни бранови
8. вклучително и еритем, ексфолијативен исип, исип предизвикан од топлина, исип, еритематозен исип, фоликуларен исип, генерализиран исип, макуларен исип, макулопапулозен исип, морбилиформен исип, папуларен исип, пруритозен исип, везикуларен исип, умбиликарен еритематозен исип
9. вклучително и полакиурија
10. вклучително и неможност за ејакулација, нарушена ејакулација, предвремена ејакулација, одложена ејакулација, ретроградна ејакулација
11. вклучително цервикална хеморагија, дисфункција на утерусот, крварење од утерус, генитално крварење, менометрорагија, менорагија, метрорагија, полименореа, постменопаузално крварење, крварење од матката, вагинално крварење
12. вклучително и астенија
13. состојбата може да прогредира до Steven-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром)
14. овие симптоми може да се симптоми на основната болест
15. најчесто вклучува: крварење од гингивите, хематемеза, хематохемија, ректална хеморагија, хеморагиска дијареа, мелена и гастричен улкус кој крвари.

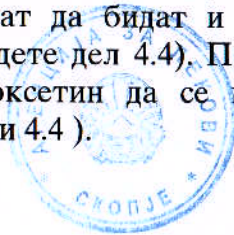
За време на третманот со флуоксетин или непосредно по прекин на терапијата пријавени се случаи на суицидни идеи или однесување (видете дел 4.4).

Фрактури на коски

Резултатите од епидемиолошките студии спроведени кај пациенти на возраст од 50 години или повеќе укажуваат на зголемен ризик од фрактура на коски кај пациенти кои биле третирани со ССРИ или со трициклически антидепресивни лекови. Не е познат механизмот на појава на овие ефекти.

Симптоми поради прекин на терапијата со флуоксетин

Прекин на терапијата со флуоксетин обично доведува до појава на симптоми на прекин на терапијата со лекот. Вртоглавица, сензорни пореметувања (вклучувајќи и парестезии), пореметување на сонот (вклучувајќи и несоница и интензивно сонување), астенија, агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор и главоболка се најчесто пријавени реакции. Генерално овие симптоми се благи до умерени по интензитет, меѓутоа кај некои пациенти можат да бидат и со силен интензитет и/или продолжено времетраење (видете дел 4.4). Поради тоа се советува прекилот на терапијата со флуоксетин да се изведе со постепено намалување на дозата (видете дел 4.2 и 4.4).



Деца и адолесценции (видете дел 4.4 и 4.5)

Кај ова популација на пациенти забележани се дополнителни несакани дејства. За време на клиничките испитувања кај децата и адолесцентите кои биле на терапија со антидепресивни лекови почесто било регистрирано суицидно однесување (обид за самоубиство и суицидни идеи) и непријателско однесување споредено со оние кои примале плацебо.

Во тек на педијатријски клинички испитувања, манични реакции, вклучувајќи манија и хипоманија се пријавени кај 2.6% пациенти на флуоксетин во однос на 0% пациенти на плацебо и биле причина за прекин на терапијата кај голем број од овие пациенти. Овие пациенти претходно немале епизоди на хипоманија/манија.

Во клиничката пракса се пријавени и изолирани случаи на застој во растот (видете дел 5.1).

Во тек на клинички испитувања кај деца, терапијата со флуоксетин била поврзана со намалување на нивото на алкална фосфатаза и последователна појава на епистакса.

Изолирани случаи на несакани настани кои потенцијално укажуваат на одложено сексуално созревање или сексуална дисфункција се исто така пријавени во тек на клиничката пракса (видете дел 5.3).

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОТ

Случаите на предозирање на флуоксетин обично имаат благ тек. Симптомите на предозирање вклучуваат мачнина, повраќање, епилептични напади, кардиоваскуларна дисфункција и тоа од асимптоматска аритмија (вклучително нодален ритам и вентрикуларна аритмија) или ЕКГ промени кои укжуваат на продолжен QT интервал, до срцев застој (вклучително многу ретки случаи на *torsades de pointes*), дисфункција на белите дробови и знаци на нарушување на ЦНС (од експитација до кома). Фатални случаи како последица на предозирање со флуоксетин биле екстремно ретки.

Се препорачува следење на виталните знаци заедно со општи симптоматски и супортивни мерки. Специфичен антидот не постои. Форсираната диуреза, дијализа, хемоперфузија и изменлива трансфузија најчесто не даваат поволни резултати. Активен јаглен кој може да се примени со сорбитол, може да биде еднакво или поефикасан од предизвикување на повраќање или лаважа на желудникот. За време на терапијата на предозирање, треба да се размисли за можност од истовремено труење со повеќе лекови. Пациентите кои зеле голема количина на некој трицикличен антидепресив, а истовремено земаат или до неодамна земале флуоксетин неопходно е да се под продолжен внимателен медицински надзор.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

Фармакотерапевтска група: лекови кои селективно го инхибираат повторното превземање на серотонин.

АТС код: N06A B03



5.1. ФАРМАКОДИНАМСКИ ДЕЈСТВА

Флуоксетин е селективен инхибитор на превземањето на серотонин што веројатно е негов главен механизам на дејство. Флуоксетин практично не покажува афинитет за други рецептори, како што се α_1 , α_2 и бета-адренергичките; серотонинските; допаминските; хистаминските H_1 ; мускаринските и GABA-рецепторите.

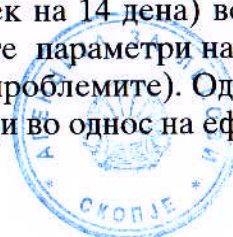
Големи депресивни епизоди: клиничките испитувања кај пациенти со големи депресивни епизоди се спроведени во компарација со плацебо и активна контрола. Флуоксетин бил сигнификантно поефикасен во однос на плацебо, мерено според Хамилтоновата скала на оцена на депресија (HAM-D). Во овие студии флуоксетин довел до сигнификантно поголем ефект (дефинирано како 50% намалување на HAM-D скорот) и ремисија во однос на плацебо.

Доза-одговор: во студиите со фиксни дози, кај пациенти со голема депресија е регистрирана заравнета крива доза-одговор која укажува дека употребата на лекот во дози повисоки од препорачаните не резултира со поголема клиничка ефикасност. Меѓутоа, клиничкото искуство покажало дека постепено зголемување на дозата може да биде од корист за некои пациенти.

Ојсесивно-комјулзивни пореметувања: во краткотрајни студии (пократки од 24 недели), флуоксетин бил сигнификантно поефикасен од плацебо. Терапискиот ефект е утврден при примена на доза од 20 mg/ден, но поголемите дози (40 или 60 mg/ден) резултирале со подобар тераписки одговор. Во тек на долготрајни студии (три краткотрајни студии со продолжена фаза и студија на превенција на релапс), ефикасноста не била докажана.

Булимија нервоза: за време на краткотрајни студии (пократки од 16 недели) изведени на амбулантни пациенти кои ги исполнувале критериумите DSM-III-R за булимија нервоза, флуоксетин во доза од 60 mg/ден бил сигнификантно поефикасен во однос на плацебо во намалување на прекумерениот внес на храна и присилното празнење на гастроинтестиналниот систем. Од овие студии, не можело да се извлече заклучок во однос на долготрајна ефикасност на флуоксетин.

Биле спроведени две плацебо-контролирани студии со вклучени пациентки, кои според DSM-IV класификацијата ги исполнувале критериумите за пре-менструално дисфорично пореметување. Пациентките биле вклучувани во колку имале симптоми со доволна тежина да ја нарушат социјалната и професионалната функција и односите со околината. Пациентките кои примале орални контрацептиви биле исклучени. Во првата студија, континуираната дневна примена на флуоксетин во доза од 20 mg/ден во тек на 6 циклуси, довела до подобрување на примарните параметри на ефикасност (иритабилност, анксиозност и дисфорија). Во втората студија, со интермитентно дозирање за време на лутеалната фаза (20 mg/ден во тек на 14 дена) во текот на 3 циклуси, дошло до подобрување на примарните параметри на ефикасност (скорот на Дневно бележење на тежината на проблемите). Од овие студии не може да се извлечат дефинитивни заклучоци во однос на ефикасноста и времетраењето на терапијата.



Големи депресивни епизоди (деца и адолесценции): клиничките испитувања кај деца и адолесценти на возраст од 8 и повеќе години се спроведени со компарација на флуоксетин во однос на плацебо. Во две краткотрајни пилот студии, флуоксетин во доза од 20 mg бил сигнификантно поефикасен од плацебо мерено низ намалување на тоталниот скор според CDRS-R (Childhood Depression Rating Scale – Revised) скала и според CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) скала. Во двете студии, вклучените пациенти ги исполнувале критериуми на умерено до тешко големо депресивно пореметување (DSM-III или DSM-IV) според 3 различни клинички евалуации од страна на детски психијатар. Ефикасноста на флуоксетин во тек на студијата може да се должи на вклучувањето на селективна популација пациенти (оние кои не се опоравиле спонтано во период од 3-5 недели и кај кои депресијата перзистирала и покрај зголеменото внимание). Постојат само ограничени податоци за безбедноста и ефикасност од употреба со времетраење подолго од 9 недели. Генерално, ефикасноста на флуоксетин била умерена. Клиничкиот одговор (примарниот "end-point", дефиниран како 30% намалување на CDRS-R скорот) покажал статистички значајна разлика во една од двете пилот студии (58% за флуоксетин во однос на 32% за плацебо, $p=0.013$; и 65% за флуоксетин во однос на 54% за плацебо, $p=0.093$). Во овие две студии, средните апсолутни промени на CDRS-R од почетокот до постигнување на "end-point" биле 20 за флуоксетин во однос на 11 за плацебо, $p=0.002$; и 22 за флуоксетин во однос на 15 за плацебо, $p<0.001$.

Ефекти врз растот (деца и адолесценции) (видете дел 4.4 и 4.8): по 19 недели терапија, педијатриските пациенти кои примале флуоксетин бил забележан за околу 1.1 cm ($p=0.004$) и 1.1 kg ($p=0.008$) помал пораст на висината односно тежината споредено со децата кои примале плацебо. Податоците од ретроспективна, опсервациона студија на парови по изложување на флуоксетин со времетраење од 1.8 години не била регистрирана разлика во телесната тежина и висина помеѓу педијатриските пациенти кои примале флуоксетин и нивните контролни парови (0.0 cm, $p=0.9673$).

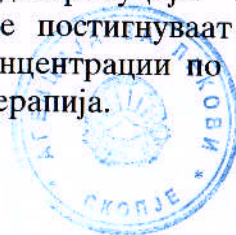
5.2. ФАРМАКОКИНЕТСКИ ОСОБИНИ

Апсорпција

По перорална апликација флуоксетин добро се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Внесот на храна не влијае врз биорасположивоста на лекот.

Дистрибуција

Флуоксетин екстензивно се врзува за протеините од плазмата (околу 95%) и добро се дистрибуира (волумен на дистрибуција: 20-40 l/kg). Равнотежните концентрации во плазмата се постигнуваат по повеќе неделна примена на лекот. Равнотежните концентрации по долготрајна употреба се слични со оние по 4 до 5 неделна терапија.



Биотрансформација

Флуоксетин има не-линеарен фармакокинетски профил со ефект на прво поминување низ црниот дроб. Максимални концентрации во плазмата обично се постигнуваат 6 до 8 часа по апликација. Флуоксетин екстензивно се метаболизира преку полиморфниот ензим CYP2D6. Флуоксетин примарно се метаболизира во црниот дроб до активен метаболит норфлуоксетин (десметилфлуоксетин), преку процес на десметилација.

Елиминација

Полувремето на елиминација на флуоксетин е 4 до 6 дена а за норфлуоксетин 4 до 16 дена. Присуството на лекот во период од 5-6 недели по прекин со терапијата се должи на долгото полувреме на елиминација. Елиминацијата е воглавно (околу 60%) преку бубрезите. Флуоксетин се излачува во мајчиното млеко.

Ризични популациони групи

Стари лица

Не се забележани разлики во кинетските параметри помеѓу постари здрави лица во однос на помлади.

Деца и адолесценти

Средната концентрација на флуоксетин кај деца е околу 2 пати поголема споредено со адолесценти додека средната концентрација на норфлуоксетин е 1.5 пати поголема. Равнотежните концентрации зависат од телесната маса и се повисоки кај деца со помала телесна маса (видете дел 4.2). Како и кај возрасни, по повеќекратни перорални дози флуоксетин и норфлуоксетин екстензивно се акумулираат во организмот; равнотежните концентрации се постигнуваат во период од 3-4 недели од примената на дневните дози.

Хепатална инсуфициенција

Во случај на хепатална инсуфициенција (алкохолна цироза), полувремето на елиминација на флуоксетин и норфлуоксетин се зголемува на 7 односно 12 дена. Треба да се размисли за примена на пониски дози или поретко дозирање на лекот.

Ренална инсуфициенција

По примена на единечни дози на флуоксетин кај пациенти со блага, умерена или комплетна (анурија) ренална инсуфициенција, не била забележана разлика во фармакокинетските параметри споредено со здрави доброволци. Меѓутоа, по повторувана примена може да се забележи пораст на равнотежните максимални плазматски концентрации.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ

Податоците од студиите изведени ин витро и на животни не укажуваат на канцероген или мутаген потенцијал на лекот.

Испитувања изведени кај возрасни животи

Во студиите за репродуктивна токсичност спроведени кај две генерации на стаорци флуоксетин не довел до несакани ефекти на сексуалниот чин или



плодноста на стаорците, не покажал тератогени ефекти и не влијаел врз растот, развојот и репродуктивноста на потомството.

Концентрациите на флуоксетин внесен со храна соодветствувале на дози од 1.5 mg/kg, 3.9 mg/kg и 9.7 mg/kg.

Кај машките примероци кои во текот на 3 месеци преку храната примале флуоксетин во доза еквивалентна на 31 mg/kg било забележано намалување на тестисите и хипосперматогенеза.; овие дози ги надминуваат максималните подносливи дози од лекот и при нивна примена биле регистрирани значајни знаци на токсичност.

Испитувања изведени кај јувенилни животни

За време на јувенилните токсиколошки студии на стаорци од CD сојот во кои е применета доза од 30 mg/kg/ден флуоксетин хидрохлорид во тек на постнаталните денови (од 21 до 90 ден) била забележана иреверзибилна тестикуларна дегенерација и некроза, епидидимална епителна вакуолизација, незрелост и неактивност на женскиот репродуктивен тракт и намалена фертилност. До доцнење во сексуалното созревање дошло кај мажјаци (10 до 30 mg/kg/ден) и женки (30 mg/kg/ден). Значењето на овие наоди кај луѓе не е познат. Стаорците кои добивале 30 mg/kg исто така имале намалена должина на фемур во однос на контролната група и дегенерација на скелетните мускули, некроза и регенерација. Во доза од 10 mg/kg/ден, плазматските нивоа на лекот и активниот метаболит кај животните биле 0.8 до 8.8 пати (флуоксетин) и 3.6 до 23.2 пати (норфлуоксетин) поголеми во однос на педијатријските пациенти. Во доза од 3 mg/kg/ден плазматските нивоа кај животните биле 0.04 до 0.5 пати (флуоксетин) и 0.3 до 2.1 пати (норфлуоксетин) поголеми во однос на педијатријските пациенти.

Податоците од студиите на јувенилни мишки покажале дека инхибицијата на транспортерите на серотонин го спречува создавањето на коскена маса. Овој наод го подржуваат и клиничките наоди. Реверзибилност на овој процес не е докажана.

Друга студија на јувенилни мишки (третирани од 4-тиот до 21-виот постнатален ден) покажала дека инхибицијата на серотонинските транспортери има долготраен ефект врз однесувањето на мишките. Нема информации за тоа дали овој ефект е реверзибилен. Клиничкото значење на овој наод не е утврдено.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1. ЕКСЦИПИЕНСИ

FLUNISAN 20 mg, таблети:

- Силикатна микрочестична целулоза;
- Прежелатинозен скроб;
- Магнезиум стеарат;
- Blau lack E 132 C.I. 73015.

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Нема податоци за инкомпатибилност.



6.3.РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години. Лекот не смее да се употребува после истекот на датумот на траење означен на пакувањето.

6.4.НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот треба да се чува на температура до 30°C, во оригиналното пакување со цел да се заштити од влага.

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦАТА !

6.5.ПАКУВАЊЕ

3 Al/PVC блистери со по 10 таблети и упатство во кутија.

6.6.УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА

Не е потребно посебно упатство за употреба.

6.7.ПОСЕБНИ МЕРКИ ПРИ УНИШТУВАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНАТА КОЛИЧИНА НА ЛЕКОТ

Неупотребениот лек треба да се уништи согласно важечките локални прописи.

7.ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ПРАВАТА ОД ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител: НЕМОФАРМ А.Д., Београдски пут б.б., Вршац, Република Србија.

Носител на одобрението за промет во Република Македонија: ХЕМОФАРМ А.Д. Фармацевтско-Хемиска Индустрија Претставништво Скопје, ул.Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Република Македонија.

8.БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ (SmPC)

