

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Флуоксетин Алкалоид® 20 mg капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Активна супстанција: флуоксетин.

Една капсула содржи 20 mg флуоксетин (во форма на хидрохлорид).

Помошни супстанции со потврдено дејство: 62.09 mg лактоза монохидрат, боја E151

За целосена листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Капсула, тврда

Тврди желатински капсули со големина 2 исполнети со скоро бел прашок.

Боја на капсулите: тело – мат слонова коска и капа – мат светло зелена.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Големи депресивни епизоди.

Опсесивно-компулзивно растројство.

Булимија нервоза. Флуоксетин Алкалоид е индициран како додаток на психотерапијата за намалување на епизодите на прекумерно јадење и за прочистување на цревата.

4.2 Дозирање и начин на примена

Терапија на депресија

Вообичаена почетна доза е 20 mg/ден, наутро, а во случај на отсуство на тераписки ефект дозата може да се зголеми до максимална дневна доза од 80 mg/ден, во период од неколку недели. Дозата поголема од 20 mg/ден се дава поделена во две поединечни дози (наутро и навечер).

За флуоксетинот, како и за другите антидепресиви, важи правилото дека оптимално дејство покажува по терапија од 3 до 4 недели.

Терапија на опсесивно-компулзивни нарушувања

Се почнува со доза од 20 mg/ден и ако не се појави подобрување во наредните неколку недели, дозата може да се зголеми до 60 mg/ден.

Терапија на булимија

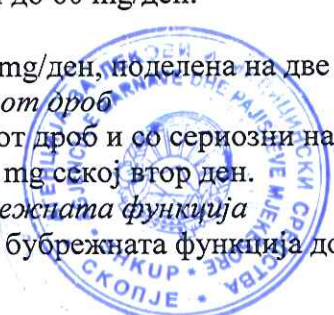
Флуоксетин се дава во доза од 60 mg/ден, поделена на две поединечни дози.

Пациенти со нарушувања на црниот дроб

Кај пациентите со цироза на црниот дроб и со сериозни нарушувања на хепаталната функција, дозата треба да биде 20 mg ссој втор ден.

Пациенти со нарушувања на бубрежната функција

Кај пациентите со нарушувања на бубрежната функција долготрајната терапија може да



доведе до акумулација на лекот и затоа се препорачуваат пониски дози.

Постари пациенти

Се препорачува претпазливост при покачување на дозата и дневната доза да не надмине 40 mg. Препорачливо е да се користи најниската ефективна доза. Максимална препорачана доза е 60 mg/ден.

Деца

Деца и адолесценти постари од 8 години (умерени до тешки депресивни епизоди):
Лекувањето треба да биде под постојан медицински надзор. Почетна доза е 10 mg/дневно (доза којашто не може да биде постигната со лекот Флуоксетин Алкалоид 20 mg капсули). По една до две недели дозата може да биде зголемена на 20 mg/дневно (доза којашто може да се постигне со лекот Флуоксетин Алкалоид 20 mg капсули). Има мало клиничко искуство со поголеми дози од 20 mg. Исто така има ограничени податоци за лекување деца подолго од 9 недели.

Апстиненцијален синдром при прекинување на терапијата со Флуоксетин Алкалоид:

Кога се прекинува терапијата со Флуоксетин Алкалоид тоа треба да се изведе со постепено намалување на дозата во период од барем една до две недели за да не се појави апстиненцијален синдром (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Доколку се појави апстиненцијален синдром, пожелно е да се врати терапевтската доза и повторно да се почне со намалување на дозата но во подолг временски период.

Истовремена употреба со други лекови

Кај пациенти кои истовремено употребуваат други лекови треба да се земат предвид пониски или помалку чести дози.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на флуоксетин или на некоја друга составна компонента на лекот.

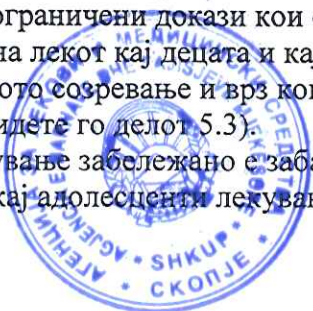
Флуоксетин не треба да се употребува во комбинација со ирреверзибилни неселективни моноаминооксидазни инхибитори (на пример, ипронијазид) (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Флуоксетин не треба да се употребува во комбинација со метопролол којшто се користи при срцева слабост (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Педијатриска популација – деца и адолесценти под 18 години

Однесувањата поврзани со самоубиство (обид за самоубиство и самоубиствени мисли) и со непријателско однесување (агресија, спротивставувачко однесување и лутина) почесто се забележани во клиничките испитувања кај деца и кај адолесценти лекувани со антидепресиви во споредба со оние третирани со плацебо. Флуоксетин треба да се користи само кај деца и кај адолесценти на возраст од 8 до 18 години за лекување умерени до тешки големи депресивни епизоди и не треба да се користи кај други индикации. Доколку се донесе одлука за лекување врз основа на клиничката потреба, пациентот треба внимателно да се следи поради можна појава на самоубиствени симптоми. Дополнително, има ограничени докази кои се однесуваат на долгорочен ефект врз безбедната употреба на лекот кај децата и кај адолесцентите, вклучувајќи ги и ефектите врз растот, сексуалното созревање и врз когнитивните, емоционалните функции и врз однесувањето (видете го делот 5.3).
Во 19-неделно клиничко испитување забележано е забавување на растот и зголемување на телесната тежина кај деца и кај адолесценти лекувани со флуоксетин (видете го



делот 5.1). Не е утврдено дали постои ефект врз постигнувањето на нормалната висина до возрастното доба. Не може да се исклучи и можноста за одложување на пубертетот (видете ги деловите 5.3 и 4.8). Поради тоа, за време на терапијата и по терапијата со флуоксетин треба да се следи растот и развојот и влегувањето во пубертетот (висина, тежина и ТАНЕР скала). Ако дојде до застој во било која од наведените категории, неопходно е советување со педијатар.

Во педијатриските испитувања најчесто биле пријавени манија и хипоманија (видете го делот 4.8). Затоа, се препорачува редовно следење на пациентите поради можна појава на манија/хипоманија. Употребата на флуоксетин треба да се прекине кај секој пациент кој влегува во манична фаза.

Важно е терапевтот внимателно да ги разгледа ризиците и придобивките од лекувањето на детето со флуоксетин.

Самоубиство/самоубиствени мисли или клиничко влошување

Депресијата е придружена со зголемен ризик од појава на самоубиствени мисли и на мисли за самоповредување и од самоубиство. Ризикот постои сè додека не настане значителна ремисија на болеста. Бидејќи подобрувањето може да не се појави во првите неколку недели, или подолго, од започнувањето на терапијата, пациентите треба да се следат сè додека не настане значително подобрување. Генерално, клиничкото искуство покажува дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во почетните стадиуми на оздравувањето.

Другите психијатриски состојби за кои е препишан флуоксетин, исто така, можат да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на состојби поврзани со самоубиство.

Состојбите може да бидат истовремено присутни со големите депресивни растројства.

Истите мерки на претпазливост важат и за овие пациенти.

Познато е дека пациентите со претходна историја на состојби поврзани со самоубиство или пациентите кои имале самоубиствени идеи пред да започнат со терапија се изложени на поголем ризик од самоубиствени мисли или обиди и треба внимателно да се следат во текот на лекувањето.

Метаанализата на плацебо-контролираните клинички испитувања со антидепресиви, кај возрасни пациенти со психијатриски растројства, покажува поголем ризик од самоубиствено однесување кај пациентите под 25-годишна возраст кои примале антидепресиви во однос на пациентите кои примале плацебо. Се препорачува постојано контролирање на сите пациенти (особено на оние со поголем ризик) во текот на терапијата и при промена на дозата.

Пациентите (како и луѓето кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени за потребата од пратење на состојбата на пациентот, за можно клиничко влошување, самоубиствено однесување, самоубиствени мисли, необични промени во однесувањето и дека треба веднаш да се обратат на доктор при појава на некој од наведените симптоми.

Болести на срцето

Во постмаркетиншкиот период пријавени се случаи на продолжен QT-интервал и случаи на вентрикуларна аритмија – вклучувајќи torsade de pointes (видете ги деловите 4.5, 4.8 и 4.9).

Флуоксетинот треба внимателно да се дава кај пациенти со конгенитален продолжен QT-синдром, со фамилијарна историја на продолжен QT-интервал или со други состојби коишто може да предизвикаат срцеви аритмии (хипокалемија, хипомагнезимија, акутен миокарден инфаркт, декомпензирана срцева слабост). Исто така, треба да се внимава при давање на повисоки дози на флуоксетин (пр. пациенти со хепатална слабост).

Кај пациентите со срцеви болести мора да се направи ЕКГ пред почетокот на терапијата. Ако се појави срцева аритмија, треба веднаш да се прекине употребата на лекот и да се направи ЕКГ.

Иререверзибилни неселективни моноаминооксидазни инхибитори (на пример, ипронијазид)

Некои случаи на сериозни, понекогаш и фатални, реакции се пријавени кај пациенти кои примаат ССРИ во комбинација со иререверзибилен неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (МАОИ).

Овие случаи имаат симптоми слични на серотонинскиот синдром (којшто може да се замени со (или да се дијагностицира како) невролептичен малиген синдром).

Ципрогептадин или дантролен може да помогнат кај пациентите кои имаат такви реакции. При примена со МАОИ се појавуваат следните симптоми: хипертермија, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи флукуации на виталните знаци, промени во менталниот статус коишто вклучуваат конфузија, раздразливост и екстремна агитација којашто напредува до делириум и до кома. Поради тоа, флуоксетин е контраиндициран во комбинација со иререверзибилен неселективен МАОИ (видете го делот 4.3). Поради тоа, терапијата со флуоксетин треба да се започне 2 недели по прекилот на иререверзибилниот неселективен МАОИ и треба да поминат најмалку 5 недели по прекинувањето на терапијата со флуоксетин пред да се започне терапијата со иререверзибилен неселективен МАОИ.

Серотонински синдром или појави слични на невролептичен малиген синдром

Развој на серотонински синдром или појави слични на невролептичен малиген синдром многу ретко биле пријавувани при терапија со флуоксетин, особено кога се дава во комбинација со други серотонинергични лекови (на пр. L-триптофан) и/или со невролептици. Овие синдроми може да резултираат со состојби коишто се опасни за животот и затоа терапијата со флуоксетин треба да се прекине при појава на некои од симптомите на наведените синдроми (хипертермија, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност со можност за нагли флукуации на виталните знаци, промени на менталниот статус, вклучувајќи конфузија, вознемиреност, екстремна агитација којашто може да напредува до делириум и до кома) и веднаш треба да се започне со симптоматска терапија.

Манија

Терапијата со антидепресиви треба да се дава со претпазливост кај пациентите со претходна историја на манија/хипоманија и треба да се прекине ако пациентот влегол во манична фаза.

Хеморагија

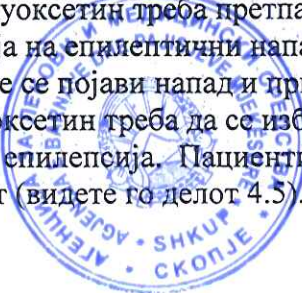
Постојат пријави за абнормални кожни крвавења, како екхимози и пурпура, при земање ССРИ. Екхимози се пријавени како не многу често несакано дејство при земање флуоксетин. Други хеморагични несакани дејства (гинеколошко крвавење, ГИТ-крвавења или други кожни или поткожни крвавења) се пријавени ретко.

Потребна е претпазливост кај пациентите кои примаат ССРИ, особено ако истовремено употребуваат и орални антикоагуланси, лекови коишто влијаат на функцијата на тромбоцитите (атипични антипсихотици, фенотијазини, трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина, НСАИЛ, тиклопидин, дипиридамол), како и кај пациентите кои имаат склоност кон крвавење (видете го делот 4.5).

ССРИ/СНРИ може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (видете ги деловите 4.6, 4.8).

Напади

Нападите се потенцијален ризик при употреба на антидепресивни лекови. Затоа, како и со другите антидепресиви, флуоксетин треба претпазливо да се воведува кај пациентите кои имаат историја на епилептични напади. Терапијата треба да се прекине кај секој пациент кај којшто ќе се појави напад и при зачестување на фреквенцијата на нападите. Терапијата со флуоксетин треба да се избегнува кај пациентите со нестабилна (неконтролирана) епилепсија. Пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат (видете го делот 4.5).



ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Ретко се пријавени продолжени напади кај пациентите кои примаат флуоксетин и ЕКТ и затоа е потребна претпазливост.

Тамоксифен

Бидејќи флуоксетин е потентен CYP2D6-инхибитор и ги намалува концентрациите на ендоксифен (главниот метаболит на тамоксифен), треба да се избегнува истовремената примена на овие два лека (видете го делот 4.5).

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на флуоксетин била поврзана со развој на акатизија, карактеризирана со субјективен непријатен или загрижувачки немир и со потреба од почесто движење, придружена со неможност мирно да се седи и да се стои. Веројатноста за појава на немир е поголема во првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кои ги имаат овие симптоми покачувањето на дозата може да биде штетно.

Дијабетес

Кај пациентите со дијабетес лекувањето со ССРИ може да влијае на контролата на гликемијата (хипогликемија или хипергликемија). Поради тоа треба да се приспособи дозата на инсулинот и/или на оралните хипогликемици.

Хепатална и бубрежна функција

Флуоксетинот интензивно се метаболизира во црниот дроб и се излачува преку бубрезите. Помала доза, на пример секој втор ден, се препорачува кај пациентите со значителна хепатална дисфункција.

При давање флуоксетин во дози од 20 mg/ден во период од 2 месеца, пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција (ГФР < 10 ml/мин) на кои им била потребна дијализа не покажале разлика во нивото на флуоксетин или на норфлуоксетин во плазмата во споредба со здравите доброволци со нормална бубрежна функција.

Исип и алергиски реакции

При примена на флуоксетин пријавени се и: исип, анафилактоидни реакции и прогресивни системски реакции, понекогаш сериозни (со зафаќање на кожата, бубрезите, црниот дроб или на белите дробови). При појава на исип или на друга алергиска реакција за којашто не може да се потврди причината, терапијата со флуоксетин треба да се прекине.

Губење на тежината

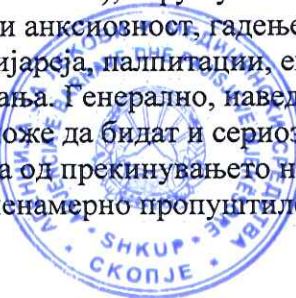
Губење на тежината може да се појави кај пациентите кои земаат флуоксетин, но вообичаено е пропорционално на основната телесна тежина.

Симптоми при прекинување на терапијата

Симптомите коишто се појавуваат при прекинување на терапијата се чести, особено ако прекинувањето е нагло (видете дел 4.8). Во клиничките испитувања, несакани реакции при прекинување на терапијата се појавиле кај 60 % од пациентите во двете групи (и групата со плацебо и групата со флуоксетин). Сериозни несакани реакции се појавиле кај 17 % од пациентите кои примале флуоксетин и кај 12 % од пациентите кои примале плацебо.

Ризикот од појава на несакани реакции може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го времетраењето на терапијата и висината на дозата во текот на терапијата, како и од стапката на намалување на дозата.

Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија и чувство на електричен шок), нарушување на спиењето (инсомнија и интензивни сонови), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност, визуелни нарушувања. Генерално, наведените симптоми се лесни до умерени, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет. Обично се појавуваат во првите неколку дена од прекинувањето на терапијата, но многу ретко се појавуваат и кај пациентите кои ненамерно пропуштиле доза. Генерално, симптомите



се самоограничувачки и обично се повлекуваат во тек на 2 недели, иако кај некои пациенти може да траат и подолго (2 – 3 месеци или подолго).

Затоа се препорачува постепено да се намалува дозата флуоксетин, во период од неколку недели или неколку месеци, според потребата на пациентот (видете го делот 4.2 – „Симптоми при прекинување на терапијата“).

Мидријаза

При употреба на флуоксетин може да се појави мидријаза и затоа треба да се внимава кај пациентите со покачен интраокуларен притисок или кај пациентите кај кои има ризик од појава на глауком на тесен агол.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (ССРИ) и инхибиторите на повторното преземање на серотонин-норепинефринот (СНРИ) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете го делот 4.8). Забележани се пријави на долготрајна сексуална дисфункција, при што симптомите продолжиле и покрај прекинувањето на терапијата со ССРИ и со СНРИ.

Флуоксетин Алкалоид содржи **лактоза монохидрат**.

Пациентите со наследна интолеранција на галактоза и на лактоза, со недостиг на лактаза, како и со синдром на малапсорпција на гликоза и на галактоза, не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи црна боја (E151). Може да предизвика алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Студии за интеракции се направени само кај возрасните.

Полувреме на елиминација: Треба да се има предвид долгото полувреме на елиминација на флуоксетин и на норфлуоксетин (видете го делот 5.2) кога се размислува за фармакодинамските или за фармакокинетските интеракции на лекови (на пример, при премин од флуоксетин на други антидепресиви).

Контраиндицирани комбинации

Ирверзибилни неселективни инхибитори на моноаминооксидаза (на пример, ипронијазид):

Случаи на сериозни, а понекогаш и фатални, реакции се пријавени кај пациентите кои примаат ССРИ во комбинација со ирверзибилен неселективен инхибитор на моноаминооксидаза (МАОИ).

Овие случаи имаат симптоми слични на серотонинскиот синдром (којшто може да се појави со (или дијагностициран како) невролептичен малиген синдром).

Ципрогептадин или дантролен може да помогнат кај пациентите кои имаат такви реакции. При примена со МАОИ се појавуваат следните симптоми: хипертермија, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи флукуации на виталните знаци, промени во менталниот статус коишто вклучуваат конфузија, раздразливост и екстремна агитација којашто напредува до делириум и до кома.

Поради тоа, флуоксетин е контраиндициран во комбинација со ирверзибилен неселективен МАОИ (видете го делот 4.3). Поради тоа, терапијата со флуоксетин треба да се започне 2 недели по прекилот на ирверзибилниот неселективен МАОИ и треба да поминат најмалку 5 недели по прекинувањето на терапијата со флуоксетин пред да се започне терапијата со ирверзибилен неселективен МАОИ

Метопролол – се користи при срцева слабост: ризикот од појава на несакани дејства при истовремена употреба со метопролол, вклучувајќи и прекумерна брадикардија, може да се зголеми поради инхибиција на неговиот метаболизам со флуоксетин (видете го делот 4.3).



Комбинации коишто не се препорачуваат

Тамоксифен: во литературата е забележана фармакокинетската интеракција помеѓу инхибиторите на CYP2D6 и тамоксифенот, со намалување на нивото во плазмата од 65 до 75 % на една од активните форми на тамоксифен, т.е. ендоксифен,. Во некои студии е забележано намалување на ефикасноста на тамоксифенот при истовремена употреба со некои ССРИ. Бидејќи не може да се исклучи можното намалување на ефектот на тамоксифенот, треба да се избегнува истовремената примена со потентни инхибитори на CYP2D6 (вклучувајќи го и флуоксетинот) секогаш кога е можно (видете го делот 4.4).

Алкохол: флуоксетинот не го зголемува нивото на алкохол во крвта ниту ефектите на алкохолот. Сепак, комбинацијата на ССРИ и алкохол не е препорачлива.

МАОИ-А, вклучувајќи лизезолид и метилтиониниум хлорид (метиленско сино): ризик од серотонински синдром, вклучувајќи дијареја, тахикардија, потење, тремор, конфузија или кома. Ако не може да се избегне истовремената употреба на овие активни супстанции со флуоксетин, треба да се спроведе клинички мониторинг и терапијата да се започне со пониските препорачани дози (видете го делот 4.4).

Меквитазин: ризикот од несакани ефекти од меквитазин (како што е пролонгирање на QT) може да се зголеми поради инхибиција на неговиот метаболизам со флуоксетин.

Комбинации коишто бараат претпазливост

Фенитоин: промени во нивото во крвта се забележани кога се комбинира со флуоксетин. Во некои случаи се појавиле знаци на токсичност. Треба да се размисли за употреба на конзервативни титрациони распореди на флуоксетин и за следење на клиничкиот статус.

Серотонинергични лекови (литиум, трамадол, триптани, триптофан, селегилин (МАОИ-В), кантарион (*Hypericum perforatum*)): забележани се појави на благ серотонински синдром кога ССРИ биле употребувани со лекови кои исто така имале серотонинергичен ефект. Затоа, истовремената употреба на флуоксетин со наведените лекови треба да се врши со претпазливост, со почест клинички мониторинг (видете го делот 4.4).

Продолжување на QT-интервалот: не се направени фармакокинетски и фармакодинамски студии за истовремената употреба на флуоксетин и други лекови коишто го продолжуваат QT-интервалот. Не може да се исклучи адитивен ефект на флуоксетин и наведените лекови. Поради тоа, со претпазливост треба да се применува флуоксетин со лекови коишто го продолжуваат QT-интервалот, како што се антиаритмици од класата IA и III, антипсихотици (на пр. фенотијазински деривати, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одредени антимикробни агенси (на пример, спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин), лекови против маларија, особено халофантрин, одредени антихистаминици (астемизол, мизоластин) (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 4.9).

Лекови кои влијаат на хемостазата (орални антикоагуланси, независно каков механизам имаат, тромбоцитни антиагрегати, вклучувајќи аспирин и НСАИЛ): ризик од зголемено крвавење. Треба да се направи клинички мониторинг и почест мониторинг на INR со орални антикоагуланси. Може да биде потребно приспособување на дозата за време на терапијата со флуоксетин и по неговото прекинување (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Ципрогептадин: постојат индивидуални случаи на намалена антидепресивна активност на флуоксетин кога се користи во комбинација со ципрогептадин.

Лекови коишто предизвикуваат хипонатремија: хипонатремијата е несакано дејство на флуоксетин. Употребата во комбинација со други лекови што предизвикуваат хипонатремија (на пример, диуретици, дезмопресин, карбамазепин и окскарбазепин)

може да доведе до зголемен ризик од нејзина појава (видете го делот 4.8).

Лекови коишто го намалуваат епилептогениот праг: нападите се несакано дејство на флуоксетин. Истовремената примена со други агенси коишто може да го намалат прагот за појава на конвулзии (на пример, трициклични антидепресиви, други ССРИ, фенотијазини, бутирофенони, мефлокин, хлорокин, бупропион, трамадол) може да доведе до зголемен ризик од појава на напади.

Други лекови коишто се метаболизираат со CYP2D6: флуоксетинот е силен инхибитор на ензимот CYP2D6 и затоа истовремената терапија со лекови коишто се метаболизирани од овој ензимски систем може да доведе до појава на интеракции, особено со лековите коишто имаат тесен терапевтски индекс (како што се флекаинид, пропafenон и небиволол) и со лековите коишто се титрирани, но исто така и со атотоксетин, карбамазепин, трициклични антидепресиви и со рисперидон. Тие треба да бидат приспособени на нискиот крај на нивниот дозен опсег. Ова исто така може да се примени ако флуоксетин е земен во претходните 5 недели.

4.6 Бременост, доење и плодност

Бременост: некои епидемиолошки студии укажуваат на зголемен ризик од кардиоваскуларни дефекти поврзани со употребата на флуоксетин за време на првиот триместар. Механизмот не е познат. Целокупните податоци покажуваат дека ризикот од појава на кардиоваскуларен дефект кај новороденчето по примена на флуоксетин во бременоста е во со фреквенција 2/100 во споредба со очекуваната стапка за вакви дефекти кај општата популација – 1/100.

Податоците од опсервациони студии укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2-пати) за постпартална хеморагија по експозиција на ССРИ/СНРИ во текот на последниот месец од бременоста (видете ги деловите 4.4, 4.8). Епидемиолошките податоци сугерираат дека употребата на ССРИ во текот на бременоста, особено при крајот на бременоста, може да го зголеми ризикот од перзистентна пулмонална хипертензија кај новородените (ППХН). Забележаниот ризик бил околу 5 случаи на 1 000 бремености. Во општата популација 1 до 2 случаи на ППХН на 1 000 бремености.

Флуоксетин не треба да се користи за време на бременоста, освен ако клиничката состојба на жената бара терапија со флуоксетин и го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот. Наглото прекинување на терапијата треба да се избегнува за време на бременоста (видете го делот 4.2 „Дозирање и начин на примена“). Ако флуоксетин се користи за време на бременоста, потребна е претпазливост, особено за време на доцната бременост или непосредно пред почетокот на породувањето, бидејќи кај новородените се пријавени и некои други несакани реакции: вознемиреност, тремор, хипотонија, упорно плачење, тешкотии при цицањето или при спиењето. Овие симптоми може да укажуваат на серотонинергични ефекти или на апстиненцијален синдром. Времето на појавување и времетраењето на овие симптоми може да биде поврзано со долгиот полуживот на флуоксетинот (4 – 6 дена) и на неговиот активен метаболит норфлуоксетин (4 – 16 дена).

Доење: флуоксетинот и неговите метаболити, норфлуоксетин, се излучуваат во мајчиното млеко. Несакани дејства биле пријавени и кај доенчињата. Ако терапијата со флуоксетин се смета за неопходна, треба да се размисли за прекинување на доењето, но ако продолжи доењето, треба да се препишува најниската ефективна доза на флуоксетин.

Плодност

Во анимални студии е утврдено дека флуоксетинот може да го намали квалитетот на спермата (видете го делот 5.3). Сепак некои појави кај луѓето при лекување со ССРИ покажале дека тој ефект е реверзибилен. Досега не е забележана промена на фертилноста кај мажите.



4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Флуоксетин Алкалоид нема или има незначително влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Иако флуоксетинот ретко дава седација, за време на терапијата треба да се избегнува управување моторно возило и работа со машини кои може да нанесат повреди.

4.8 Несакани дејства

Скратена содржина на безбедносниот профил на лекот

Најчести несакани дејства на флуоксетинот се: главоболка, наузеја, инсомнија, замор и дијареја. Несаканите дејства се со различен интензитет и не секогаш водат до прекин на терапијата.

Табела на несакани дејства

Во табелата наведена подолу се наоѓаат несаканите дејства кои се појавиле кај возрасни и кај деца. Некои од несаканите дејства се истите што може да се најдат и кај други ССРИ. Фреквенцата на појавување е пресметана од клинички студии кај возрасни (n = 9297) и од поединечни пријави.

Фреквенција на појавување: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не многу често ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Многу често	Често	Не многу често	Ретко	Многу ретко	Непозната фреквенција
<i>Нарушувања на крвта и на лимфниот систем</i>					
			Тромбоцитопенија		
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>					
			Анафилактична реакција Серумска болест		
<i>Нарушувања на ендокриниот систем</i>					
			Нарушена секреција на антидиуретичниот хормон		
<i>Нарушувања на метаболизмот и на исхраната</i>					
	Намален апетит ¹		Хипонатремија		
<i>Психијатриски нарушувања</i>					
Инсомнија ²	Анксиозност Нервоза Немир Затегнатост Намалено либидо ³ Нарушување на спиењето Непријатни соничта ⁴	Деперсонализација Хиперактивност Еуфорија Ненормални мисли Абнормален оргазам ⁵ Бруксизам Самоубивствени мисли и однесување ⁶	Хипоманија Манија Халуцинации Агитација Панични напади Збунетост Дисфемиа		
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>					
Главоболка	Нарушување на вниманието Вртоглавица Дисгеузија Летаргија	Психомоторна хиперактивност Дискинезија Атаксија Нарушување на	Конвулзии Акатизија Букоглюсален синдром Серотонински		

		Сонливост ⁷ Тремор	балансот Миоклонус Нарушување на меморијата	синдром		
<i>Нарушувања на очите</i>						
		Заматен вид	Мидријаза			
<i>Нарушувања на увото и на лавиринтот</i>						
			Тинитус			
<i>Нарушувања на срцето</i>						
		Палпитации		Вентрикуларна аритмија, вклучувајќи torsade de pointes Продолжен QT на ЕКГ		
<i>Васкуларни нарушувања</i>						
		Вирвенување ⁸	Хипотензија	Васкулитис Вазодилатација		
<i>Респираторни, медијастинални и торакални нарушувања</i>						
		Просевање	Диспнеја Епистакса	Фарингитис Нарушувања на белодробното (инфламаторни процеси и/или фиброза) ⁹		
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>						
Дијареја Наузеја		Вомитус Диспепсија Сува уста	Дисфагија Гастроинтестинално крвање ¹⁰	Езофагеална болка		
<i>Хепато-билијарни нарушувања</i>						
				Идиосинкрстичен хепатитис		
<i>Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво</i>						
		Исип ¹¹ Уртикарија Пруритус Хиперхидроза	Алопеција Полесно ранување Ладна пот	Ангиедем Екхимоза Фотосензитивна реакција Пурпура Еритема мултиформе ¹²		
<i>Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на срзното ткиво</i>						
		Артралгија	Грчеви во мускулите	Мијалгија		
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>						
		Често уринирање ¹³	Дисурија	Ретенција на урина Нарушување на миктурицијата		
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојката</i>						
		Гинеколошко крвање ¹⁴ Еректилна дисфункција Нарушување на ејакулацијата ¹⁵	Сексуална дисфункција	Галактореја Хиперпролактинија Пријапизам		Постпартална хеморагија *
<i>Опити нарушувања и нарушувања на местото на примена</i>						
Замор ¹⁶		Вознемиреност	Слабост	Крвање од		

	Студенило	Непријатно чувство Студ Топлина	мукозите		
<i>Испитувања</i>					
	Намалена телесна тежина	Нарушени резултати на хепаталните тестови			

¹ Вклучува анорексија

² Вклучува рано будење, иницијална инсомнија, инсомнија во текот на спиењето

³ Вклучува намалено либидо

⁴ Вклучува кошмари

⁵ Вклучува аноргазмија

⁶ Вклучува самоубиство, депресија поврзана со самоубиство, себеповредување, идеи за себеповредување, самоубиствено однесување, самоубиствени идеи, обид за самоубиство, морбидни мисли, однесување со себеповредување. Овие симптоми може да се должат и на присуство на болест

⁷ Вклучува хиперсомнија, седација

⁸ Вклучува топли бранови

⁹ Вклучува ателектаза, интерстицијална белодробна болест, пневмонитис

¹⁰ Вклучува често крвање од непцата, хематемеза, хематохезија, ректално крвање, хеморагична дијареја, мелена и крвање од постоен гастричен улкус

¹¹ Вклучува еритем, ексфолијативен исип, исип од топлина, исип, еритематозен исип, фоликуларен исип, генерализиран исип, макуларен исип, макуло-папуларен исип, морбилиформен исип, папуларен исип, пруритозен исип, везикуларен исип, умбиликален еритематозен исип

¹² Може да прогредира до Стивенс-Џонсонов синдром или до токсична епидермална некролиза (Лајлов синдром)

¹³ Вклучува полакисурија

¹⁴ Вклучува цервикална хеморагија, утерина дисфункција, утерина хеморагија, генитална хеморагија, менометрорагија, менорагија, метрорагија, полименореја, постменопаузална хеморагија, вагинална хеморагија

¹⁵ Вклучува нарушување на ејакулацијата, еректилна дисфункција, предвремена ејакулација, одложена ејакулација, ретроградна ејакулација

¹⁶ Вклучува астенија

* Ова несакано дејство е пријавено за терапевтската група ССРИ/СНРИ (видете ги деловите 4.4, 4.6).

Опис на издвоени несакани ефекти

Фрактури: Во епидемиолошки студии утврден е зголемен ризик од фрактури кај пациенти постари од 50 години кои примаат ССРИ и трициклични антидепресиви. Механизмот на настанување на овој ризик е непознат.

Апстиненцијален синдром при прекинување на терапијата со флуоксетин:

Апстиненцијални симптоми се: вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезии), нарушување на спиењето (вклучувајќи и инсомнија и непријатни сонисшта), астенија, агитација или анксиозност, наузеја и/или vomitus, тремор и главоболка. Најчесто овие симптоми се благи и минливи, но може да бидат и поинтензивни и пролонгирани (видете го делот 4.4). Затоа се препорачува кога ќе биде потребно постепено да се исклучи терапијата со Флуоксетин Алкалоид (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација (видете ги деловите 4.4 и 5.1)

Несаканите ефекти во оваа група се нотирали во клиничка студија со 610 деца.

Утврдени се следните несакани дејства: самоубиствено однесување (самоубиствени мисли и обид за самоубиство), агресивност (дутина, иритабилност, агресија, агитација, хиперактивен синдром), манично однесување вклучувајќи манија и хипоманија (нема

претходна пријава на манија кај овие пациенти) и епистакса. Овие несакани дејства почесто биле забележани кај деца на антидепресивна терапија во споредба со оние кои примале плацебо.

Изолирани случаи на заостанување во растот, исто така, се пријавени при клиничка употреба.

Во педијатриските клинички испитувања, третманот со флуоксетин бил поврзан со намалување на нивото на алкалната фосфатаза.

Изолирани случаи на несакани дејства кои укажуваат на одложено сексуално созревање или на сексуална дисфункција биле пријавени при педијатриска клиничка употреба.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето само со флуоксетин обично има благ тек. Симптомите на предозирање вклучуваат гадење, повраќање, напади, кардиоваскуларна дисфункција (од асимптоматски аритмии до срцев застој), пулмонална дисфункција, промени на ЦНС (од возбудување до кома). Фатален исход поради преголема доза само на флуоксетин е исклучително ретко.

Терапија

Се препорачува следење на срцевите и на виталните знаци, заедно со општи симптоматски и супортивни мерки. Нема познат специфичен антидот.

Форсирана диуреза, дијализа, хемоперфузија и трансфузија, веројатно, не би биле од корист. Активен јаглен, кој може да се користи со сорбитол, може да биде поефективен од емеца или од лаважа. Во третманот на предозирање треба да се разгледа можноста за вмешаност на повеќе лекови.

Кај пациентите кои земале прекумерно количество трициклични антидепресиви може да биде потребен подолг период за медицински надзор доколку земаат или до скоро земале флуоксетин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на преземањето на серотонинот.

АТС-код: N06AB03

Флуоксетинот е селективен инхибитор на повторното преземање на серотонинот и практично нема афинитет кон други рецептори како α_1 -, α_2 -, и β -адренергичниот; серотонергичниот; допаминергичниот; хистаминскиот; мускаринскиот и ГАБА-рецепторот.

Клиничка ефикасност и безбедност

Големи депресивни епизоди: Во клиничките студии со пациенти со голема депресивна епизода утврдено е дека флуоксетинот е поефикасен од плацебо и активни контроли



според Хамилтоновата скала за депресија (ХАМ-Д). Во овие студии флуоксетинот покажал значително поголем одговор на терапијата (50 % намалување на ХАМ-Д скалата) и ремисија во споредба со плацебото.

Одговор на дозата: Во студии со одредени дози утврдено е дека нема зголемување на ефектот ако се зголемува дозата. Сепак, во клиничкото искуство утврдено е дека зголемувањето на дозата може да даде зголемен ефект кај некои пациенти.

Опсесивно-компулзивно растројство: Во краткотрајни студии (помалку од 24 недели) утврдено е дека флуоксетинот е поефикасен од плацебо. Терапевтскиот ефект се појавил во дози од 20 mg/дневно, но повиските дози (40 или 60 mg/дневно) покажале подобар ефект. Во долготрајни студии ефикасноста не е докажана.

Булимија нервоза: Во краткотрајни студии (помалку од 16 недели) 60 mg/дневно се покажале поефикасни од плацебо при лекување булимија нервоза (прејадување, повраќање, користење пургативи) кај амбулантски пациенти кои страдаат од оваа болест – утврдено според критериумите на класификацијата ДСМ-III-Р. Сепак долготрајниот ефект не е познат.

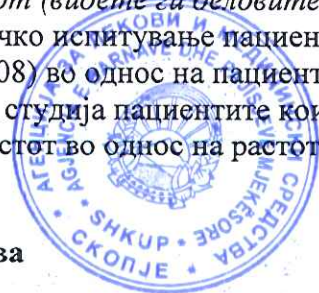
Предменструално дисфорично растројство: Спроведени се две плацебо-контролирани студии кај пациенти со дисфорично предменструално растројство според ДСМ-IV-критериумите. Пациентките кои користеле орални контрацептиви биле исклучени од студиите. Во првата студија со лекување со 20 mg во тек од 6 циклуси било утврдено подобрување на мерените параметри (иритабилност, анксиозност и дисфорија). Во другата студија со дозирање само за време на лутеалната фаза (20 mg дневно, 14 дена) во 3 циклуси било утврдено подобрување на состојбата на пациентките (според скалата на секојдневно мерење на проблемите). Сепак, резултатите не се доволни за да се донест заклучоци за ефикасноста и за времетраењето на лекувањето на оваа состојба.

Педијатриска популација

Голема депресивна епизода: Направени се клинички студии кај деца и кај адолесценти на возраст од над 8 години во кои флуоксетинот е спореден со плацебо. Флуоксетинот во доза 20 mg бил значително поефикасен од плацебото во две краткотрајни пилот-студии што било измерено според скалата за детска депресија (CDRS-R) и според скалата за генерален впечаток на клиничко подобрување (CGI-I). Во двете студии сите пациенти имале симптоми на умерено тешка до тешка голема депресивна епизода според ДСМ-III или ДСМ-IV утврдено во три контроли од детски психијатри. Докажаната ефикасност на флуоксетинот може да зависи и од тоа што вклучените пациенти во студиите биле такви што спонтано не можеле да закрепнат во период од 3 до 5 недели и имале тешка клиничка слика на депресија. Има ограничени податоци во однос на користењето на флуоксетинот повеќе од 9 недели. Воопшто, скромни се сознанијата за ефикасноста на флуоксетинот кај оваа група пациенти. Но, сепак, одговорот на терапијата (цел на одговорот било 30 % намалување на бодувањето CDRS-R) покажал статистички значајна разлика во однос на плацебото во двете пилот-студии (58 % за флуоксетин во однос на 32 % за плацебото, $P = 0,013$; и 65 % за флуоксетин во однос на 54 % за плацебото, $P = 0,093$). Апсолутното подобрување во бодувањето CDRS-R во двете студии било 20 за флуоксетинот наспроти 11 за плацебото, $P = 0,002$; и 22 за флуоксетинот наспроти 15 за плацебото, $P < 0,001$.

Ефекти врз растот и врз развојот (видете ги деловите 4.4 и 4.8): По 19-неделен третман со флуоксетин во клиничко испитување пациентите имале помал раст за 1,1 cm и помала тежина за 1,1 kg ($p=0,008$) во однос на пациентите кои примале плацебо. Но во ретроспективна опсервациска студија пациентите кои биле на терапија во просек по 1,8 години немале промена во растот во однос на растот на нелекуваните пациенти (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Фармакокинетски својства



Апсорпција

Флуоксетинот добро се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт по орална примена. Внесувањето храна не влијае врз биорасположливоста.

Дистрибуција

Флуоксетинот се врзува за плазма-протеините (околу 95 %) и широко се распространува во ткивата (волумен на дистрибуција: 20 – 40 l/kg). Плазма-концентрациите во стабилна состојба се постигнуваат по дозирање од неколку недели. Концентрацијата во стабилна состојба по продолжено дозирање е слична на концентрацијата забележана по 4 – 5-неделно дозирање.

Биотрансформација

Флуоксетинот има нелинеарен фармакокинетски профил со метаболизам од прв премин. Максималната плазма-концентрација обично се постигнува од 6 до 8 часа по примената. Флуоксетинот се метаболизира од полиморфниот ензим CYP2D6. Флуоксетинот првенствено се метаболизира преку црниот дроб до активниот метаболит норфлуоксетин (десметилфлуоксетин), преку десметилација.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на флуоксетинот е 4 до 6 дена, а за норфлуоксетинот од 4 до 16 дена. Овие долги полуживоти се одговорни за присутноста на лекот во текот на 5 – 6 недели по прекинот на терапијата. Екскрецијата е главно преку бубрезите (околу 60 %). Флуоксетинот се секретира во мајчиното млеко.

Посебни популации

Повозрасни лица: кинетичките параметри не се менуваат кај здравите повозрасни лица во споредба со помладите доброволци.

Педијатриска популација: средната концентрација на флуоксетинот кај деца е приближно 2 пати повисока од онаа забележана кај адолесцентите, а средната концентрација на норфлуоксетинот е 1,5 пати повисока. Плазма-концентрацијата во стабилна состојба е зависна од телесната тежина и е повисока кај децата со помала тежина. Како и кај возрасните, флуоксетинот и норфлуоксетинот интензивно се акумулираат по повеќекратно орално дозирање. Концентрацијата во стабилна состојба се постигнува во рок од 3 до 4 недели при редовно примање на терапијата.

Хепатална инсуфициенција: во случај на хепатална инсуфициенција (алкохолна цироза), полуживотот на флуоксетинот и на норфлуоксетинот се зголемува на 7 и 12 дена, соодветно. Треба да се разгледа можноста за давање помала доза или за поразредено дозирање.

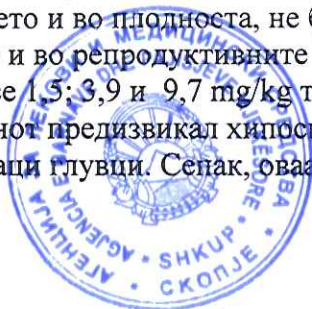
Ренална инсуфициенција: по примена на флуоксетин во единечна доза кај пациенти со лесна, умерена или со комплетна (анурија) ренална инсуфициенција, кинетичките параметри не се променети во споредба со здрави волонтери. Сепак, по повторена примена може да се забележи зголемување на плазматската концентрација во состојба на рамнотежа во плазмата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Нема докази за канцерогеност и за мутагеност од *in vitro* и студии на животни.

Студии кај возрасни животни

Во студија на репродуктивноста направена кај две генерации староци флуоксетинот не предизвикал промени во парењето и во плодноста, не бил тератоген и не предизвикал промени во растењето, развојот и во репродуктивните параметри кај младенчињата. Користените дози флуоксетин се 1,5; 3,9 и 9,7 mg/kg телесна тежина. Во доза од 31 mg/kg флуоксетинот предизвикал хипосперматогенеза и намалување на тежината на тестисите кај мажјаци плувци. Сепак, оваа доза ја надминува максималната



доза што може да се толерира и значителни знаци на токсичност биле забележани кај животните.

Студии кај младенчиња

Кај младенчиња од ЦД стаорци флуоксетинот во доза од 30 mg/kg/дневно во периодот од 21. до 90. постнатален ден предизвикал иреверзибилна тестикуларна дегенерација и некроза, вакуолизација на епителот во епидидимусот, незрелост и инактивност на женскиот репродуктивен систем и намалена плодност. Било забележано одложено сексуално созревање кај мажјаците (10 и 30 mg/kg/дневно) и кај женките (30 mg/kg/дневно). Значењето на овој наод за луѓето е непознато. Кај стаорци кои примале 30 mg/kg флуоксетин се појавил намален раст на фемурот во однос на контролите и дегенерација на скелетната мускулатура и некроза. Во дозата од 10 mg/kg/дневно нивото на флуоксетинот кај животните било 0,8 до 8,8 и 3,6 до 23,2 за норфлуоксетинот од она ниво коешто најчесто е утврдено кај педијатриските пациенти. Во дозата од 3 mg/kg/дневно нивото на флуоксетинот кај животните било 0,04 до 0,5 и 0,3 до 2,1 за норфлуоксетин од она ниво коешто најчесто е утврдено кај педијатриските пациенти. Во студија со младенчиња од глувци утврдено е дека инхибицијата на серотонинскиот транспортер го спречува формирањето на коските што е потврдено и во клинички студии. Не е познато дали е реверзибилен овој ефект.

Во друга студија со младенчиња од глувци (тертирани од 4 до 21 ден) утврдено е дека инхибицијата на серотонинскиот транспортер има долготрајни ефекти врз однесувањето на глувците. Не е познато дали е реверзибилен овој ефект и не се знае какво ќе биде клиничкото значење на овој податок.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Прежелатинизиран скроб;
Лактоза монохидрат;
Магнезиум стеарат;
Тврда желатинска капсула големина 2

Состав на празната капсула:

- титан диоксид E171;
- железо оксид, жолт E172;
- желатин;
- боја E104
- боја патент плава E131;
- боја E151.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување



Лекот треба да се чува на температура под 25 °C.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на амбалажата

Капсулите се спакувани во Al/PVC/PVDC блистер, секој содржи 10 капсули.
Кутијата содржи 30 капсули (3 блистера по 10 капсули) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки не се потребни. Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12,
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: + 389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Мај 2021 г.

