

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEİER TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEDPREX® 20 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 20 mg fluoksetine eğdeğer miktarda fluoksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kapsüller yeğil ve beyaz renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZEDPREX depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, bulimia nervoza ve pre-menstrüel disforik bozukluk tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetilkinler

Depresyon

Erişkinler ve yağlılarda: Günde 20 mg'lık doz önerilmektedir. Doz, tedavi bağlangıından sonraki 3-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve eğer gerekliyse ayarlanmalđ ve bundan sonra klinik olarak uygun doza karar verilmelidir. Daha yüksek dozlarda yan etki olasđđđđ artsa da 20 mg'lık dozun yeterli olmadđđđ bazı hastalarda doz kademeli olarak maksimum 60 mg'a kadar artđđđđabilir (bkz. bölüm 5.1). Doz ayarlamasđ bireysel hasta bazında, hastanın minimum etkin dozu alacađđđđ şekilde dikkatlice yapđmalđđđ.

Depresyon tedavisi gören hastalar semptomlardan tamamen kurtulmak için en az 6 ay tedavi edilmelidir.

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB):

Erilkinler ve yaılarda: Günde 20 mg'lük doz önerilmektedir. Daha yüksek dozlarda yan etki olasılığı artsa da, iki hafta sonunda 20 mg'lük dozun yeterli olmadığı bazı hastalarda doz kademeli olarak maksimum 60 mg'a kadar artılabılır.

Eğer 10 hafta içinde hiç iyileşme görülmezse, fluoksetin ile tedavi tekrar değerlendirilmelidir. Eğer uygun terapötik etki sağlanırsa bireysel bazda doz ayarlaması ile tedaviye devam edilebilir. Fluoksetin tedavisine ne kadar süre devam edileceğine cevap verecek sistematik çalışma bulunmazken, OKB kronik bir hastalıktır ve 10 haftaya kadar tedaviye devam edildiğinde hastalarda cevap alınması olasıdır. Doz ayarlaması hasta minimum etkin dozu alacak şekilde dikkatlice yapılmalı ve tedavinin gerekliliği periyodik olarak tekrar gözden geçirilmelidir. Bazı doktorlar ilaçla tedavi ile iyileşmiş hastalarda tedaviye davranış psikoterapisinin de eklenmesini savunmaktadır. OKB'ta uzun süreli etkililik (24 haftadan fazla) kanıtlanmamıştır.

Bulimia nervoza:

Erilkin ve yaılarda: Günde 60 mg'lük doz önerilmektedir. Bulimia nervoza'da uzun süreli etkililik (3 aydan fazla) kanıtlanmamıştır.

Pre-menstrüel disforik bozukluk (PMDB):

Menstrüel siklus boyunca her gün 20 mg doz ya da aralıklı olarak menstrüasyonun başlangıcından 14 gün önce başlayarak adet ilk gününe kadar ve her siklusa tekrarlayacak şekilde doz önerilmektedir.

Uygulama şekli ve süresi:

Tüm endikasyonlar: Günde tek doz ya da bölünmüş dozlar halinde uygulanır, hastalığa bağlı olarak uygulama süresi değişmektedir (bkz. pozoloji). Günde 80 mg'ın üzerindeki dozlar sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Uygulama İekli:

Oral kullanan içindir. Fluoksetin tek bala ya da bölünmüş dozlar halinde, aç ya da tok karına yalnız erilkin hastalarda oral yoldan uygulanabilir.

İlaç kesildikten sonra etkin madde vücutta haftalar boyu kalır. Tedaviye başlarken ya da sonlandırırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği: Karaciğer bozukluğu (bkz. bölüm 5.2) veya beraber kullandıkları ilaçların ZEDPREX ile etkileşime girme olasılığı olan hastalarda (bkz. bölüm 4.5) dozun ya da doz sıklığının azaltılması (örn. gün alışı 20 mg) düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor tarafından önerilen doz dışında özel bir doz ayarlamasına gerekmez.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve ergenlerde (18 yaşın altındaki) ZEDPREX kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon: Dozu artarken dikkat edilmesi ve günlük dozun genelde 40 mg'ye alınmaması tavsiye edilir. Maksimum tavsiye edilen doz günde 60 mg'dır.

ZEDPREX tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları Tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. ZEDPREX tedavisi kesileceği zaman yoksunluk reaksiyonu riskini azaltmak için doz kademeli olarak en az 1-2 haftalık sürede azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Eğer dozun azaltılması ya da tedavinin kesilmesinden sonra tolere edilemeyen semptomlar gelişirse, devamında önceden reçetelenen doz ile devam etmek düşünülmelidir. Sonrasında doktor dozu kademeli olarak azaltmaya devam edebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjik duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ile birlikte kullanıldığında ve SSRI tedavisinin kesilmesinden hemen sonra MAOI tedavisine geçen hastalarda ağır ve bazen ölümlü sonuçlanabilen reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. İrreversibl MAOI kullanıma son verildikten en az 2 hafta ve reversibl MAOI-A kullanıma son verildikten en az 1 gün sonra fluoksetin tedavisine başlanmalıdır.

Bazı vakalarda serotonin sendromuna benzer (nöroleptik malign sendromuna benzer ve telhis edilebilen) özellikler görülmüştür. Siproheptadin veya dantrolen bu tür reaksiyon geçiren hastalar için yararlı olabilir. MAOI'lerle ilaç etkileşim semptomları hipertermi, rijidite, miyoklonus, yabamsal belirtilerde olası hızlı dalgalanmalarla birlikte otonomik instabilite, deliryum ve koma yönünde ilerleyen konfüzyon, iritabilite ve alışı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir.

Bu nedenle, fluoksetinin seçici olmayan MAO inhibitörleriyle birlikte kullanılması kontrendikedir. Benzer olarak fluoksetin tedavisinin durdurulup MAO inhibitörü tedavisine başlanacak zaman en az 5 haftalık bir süre geçmelidir. Eğer fluoksetin kronik ve/veya yüksek dozda reçetelendirilecekse daha uzun zaman aralıklarına alınmalıdır.

Fluoksetinin bir reversibl MAO inhibitörü (örn. moklobemid, linezolid, metiltiyoninyum klorür (metilen mavisi olarak da bilinen geri dönüşümlü seçici olmayan MAO inhibitörü)) ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Reversibl MAO inhibitörü kullanıma son verildikten 1 gün sonra fluoksetin tedavisi başlatılabilir.

İstisnai durumlarda, serotonin sendromu semptomlarının yakın gözlemi ve kan basıncının izlenmesinin mümkün olduğu tesislerde linezolid (geri dönüşümlü selektif olmayan MAO inhibitörü olan bir antibiyotik) fluoksetin ile kombine olarak verilebilir.

Pimozid: Hastalarda pimozidle birlikte fluoksetin kullanılması kontrendikedir.

Tiyoridazin: Tiyoridazin, ZEDPREX ile birlikte kullanılmamalıdır ya da ZEDPREX kullanıldıktan en az 5 hafta sonra kullanılmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ya da davranışlarının artması olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda, ilaç dozunun artırılması/azaltılması ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir. 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda ZEDPREX kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon 18 yaşın altındaki çocuklar ve ergenler: SSRI'lar (sertralin, sitalopram, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin gibi) ve diğer yeni antidepresanların (venlafaksin, mirtazapin) gerek yetikin gerekse çocuklarda kullanımlarında, tedavinin özellikle ilk haftalarında ajitasyon şeklinde zarar verici davranış değişikliklerine neden olabilir. Plaseboyla karşılaştırılmalı olarak antidepresanlarla tedavi olan çocuklar ve ergenlerde yapılan klinik çalışmalarda en yaygın olarak intiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düşüncesi) ve saldırgan tutum ve davranışlar (ağır şekilde olarak agresyon, karşı gelme ve öfke) gözlenmiştir. Eğer klinik ihtiyaca dayanarak, tedavi kararı yine de alınmışsa, hasta

intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle izlenmelidir. Bunun yanı sıra, çocuklar ve ergenlerdeki büyüme, cinsel olgunlaşma, bilişsel, duygusal ve davranışsal gelişime ait etkilerin dahil olduğu uzun-süreliliği ile ilgili çok sayıda kanıt bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.3).

19 haftalık klinik çalışmada fluoksetinle tedavi edilen çocuklar ve ergenlerin boyunda kışalma ve kilosunda azalma gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1) ancak bunun normal yetişkin boyuna ulaşmada bir etkisinin olduğu tespit edilmemiştir. Pubertedeki gecikme olasılığı göz ardı edilmemelidir (bkz. bölüm 5.3 ve 4.8). Fluoksetinle tedavi sırasında ve tedavi sonrasında büyüme ve pubertal gelişim (boy, kilo ve TANNER derecelendirmesi) izlenmelidir. Eğer her ikisinde de yavaşlama olursa, bir çocuk hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.

Pediyatrik çalışmalarda, mani ve hipomani yaygın olarak rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, mani/hipomani oluşumu yönünden düzenli izleme tavsiye edilir. Manik faza giren hastalarda fluoksetin kullanımı sonlandırılmalıdır.

Doktorların tedavinin riskleri ve yararlarını çocuk/ergen ve/veya onların aileleri ile dikkatli bir şekilde tartışması çok önemlidir.

Döküntü ve alerjik reaksiyonlar: Döküntü, anafilaktoid olaylar ve kimi zaman ciddi olabilen progresif sistemik olaylar (deri, böbrek, karaciğer ya da akciğerleri etkileyen) bildirilmiştir. Döküntü ya da diğer alerjik durumlar için başka bir etiyoloji belirlenemediğinde, ZEDPREX tedavisi kesilmelidir.

Epileptik nöbetler: Antidepresan ilaçların potansiyel risklerinden birisi de nöbetlerdir. Bu nedenle diğer antidepresanlarda olduğu gibi, epilepsi öyküsü bulunan hastalarda fluoksetin dikkatle kullanılmalıdır. Nöbet geçiren ya da nöbet sıklığında artan hastalarda tedavi kesilmelidir. Stabil olmayan nöbet bozukluğu/epilepsisi bulunan hastalarda fluoksetin kullanımdan kaçınılmalı ve hastaların kontrol altında olan epilepsi vakalarında fluoksetin kullanımı sırasında yakından izlenmelidir.

Mani: Mani/hipomani öyküsü bulunan hastalarda antidepresan kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Tüm antidepresanlarda olduğu gibi, manik faza giren hastalarda fluoksetin tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer/Böbrek fonksiyonu: Fluoksetin büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir ve böbrekler tarafından atılır. Belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda

daha düşük doz (örn. gün alışı) önerilir. Hemodiyaliz gerektirecek derecede ağır böbrek yetersizliği (GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) <10 ml/dak) olan ve 2 ay boyunca günde 20 mg fluoksetin verilen hastalardaki plazma fluoksetin ya da norfluoksetin düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olanlardan farklı bulunmamaktadır.

Tamoksifen: CYP2D6'nin potent inhibitörü olan fluoksetin, tamoksifenin en önemli etkin metaboliti olan endoksifenin konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Bu nedenle fluoksetinin tamoksifen tedavisi sırasında kullanılmadan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Kardiyovasküler etkiler: Pazarlama sonrası dönemde QT aralığı uzaması ve Torsade de Pointes'i de içeren ventriküler aritmi vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9). Fluoksetin, konjenital uzun QT sendromu olan, ailesinde QT uzaması öyküsü veya aritmilere yatkınlığa neden olabilecek başka klinik durumu olan (örn. Hipokalemi ve hipomagnezemi, bradikardi, akut miyokardiyal enfarktüs ya da kompanse edilemeyen kalp yetmezliği) veya artmış fluoksetin maruziyeti (ör. hepatik yetmezlik) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Eğer stabil kardiyak hastalığı olan hastalar tedavi edilirse, tedaviye başlamadan önce EKG değerlendirmesi dikkate alınmalıdır. Eğer fluoksetin ile tedavi esnasında kardiyak aritmi belirtileri olursa, tedavi durdurulmalı ve EKG çekilmelidir.

Kilo kaybı: Fluoksetin kullanan hastalarda kilo kaybı gözlenirse de, bu kayıp genellikle hastanın başlangıçtaki vücut ağırlığına göre değişir.

Diyabet: Diyabetik hastalarda SSRI tedavisi glisemik kontrolü etkileyebilmektedir. Fluoksetin tedavisi sırasında hipoglisemi olabilir ya da fluoksetin tedavisinin kesilmesinden sonra hiperglisemi gelişebilir. Bu nedenle fluoksetin uygulanan diyabetli hastalarda insülin ve/veya oral hipoglisemik dozunun ayarlanması gerekebilir.

İntihar/İntihar düşüncesi veya klinik kötüleşme: Depresyon doyası gereği intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilgili olaylar) riskini artırır. Belirgin remisyona kadar bu risk devam eder. iyileşme, tedavinin ilk birkaç haftası ve sonrasında ortaya çıkmayabilir, o nedenle, hasta iyileşinceye kadar yakından izlenmelidir. Klinik deneyimler depresyon tedavilerinin erken evrelerinde intihar riskinin artabileceğini göstermektedir.

ZEDPREX reçetelendirildiğinde görülebilecek diğer psikiyatrik durumlar intihar ile ilgili olaylarda artan risktir. Bununla birlikte bu durum majör depresyon nedeniyle de olabilir. Aynı durum depresyon tedavisi gören hastalarda da olabildiğinden diğer psikiyatrik bozukluklar için tedavi gören hastalar yakından izlenmelidir.

intihar öyküsü olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi tamamlanana kadar intihar fikrini gerçekleştirme olasılığı, intihar düşüncesi ya da intihar girişimi riski anlamlı derecede daha fazladır ve bu hastalar tedavi süresince yakından izlenmelidir. Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda yapılan plasebo-kontrollü klinik çalışmaların meta analizinde, 25 yaşın altındaki hastalarda plaseboya göre antidepresan kullananlarda intihar davranışlarında artan bir risk olmuştur.

Hastalar yakından izlenmeli ve özellikle risk altında olanlarda tedavinin başlangıcı ve takip eden doz değişikliklerinde ilaç tedavisine devam edilmelidir. Hastalar (ve hastaların bakıcıları), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar niteliğinde davranış veya düşüncelerde ve davranışta olağandışı değişikliklerle ilgili olarak gözlem ihtiyacı konusunda uyarılmalı ve eğer bu belirtiler varsa derhal doktora başvurulmalıdır.

Akatizi/psikomotor bozukluk: Fluoksetin kullanımı kişisel huzursuzluk ya da sıkıntı ve sakin biçimde oturamama ya da ayakta duramama durumuna erişik eden sıkça hareket etme ile karakterize akatizi gelişimi ile sonuçlanabilir. Bu durum büyük çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftasında görülür. Bu semptomları gösteren hastalarda dozun artması zararlı olabilir.

SSRI tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları: Özellikle tedavide aniden ilaç bırakıldığında görülen yoksunluk semptomları yaygındır (bkz. bölüm 4.8.). Klinik çalışmalarda tedavi kesildiğinde fluoksetin ve plasebo hasta gruplarının yaklaşık %60'ında advers olaylar görülmüştür. Bu advers olayların fluoksetin grubunda %17'si ve plasebo grubunda ise %12'si ciddi yapıdadır.

Yoksunluk semptomları görülme riski tedavi dozu ve süresi ve doz azaltma hızı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Sersemlik hali, duyuşal rahatsızlıklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), asteni, ajitasyon ya da anksiyete, bulantı ve/veya kusma, titreme ve baş ağrısı en sık bildirilen olaylardır. Bazı hastalarda ciddi olsa da bu semptomlar genellikle hafif ila orta şiddettedir. Bunlar genellikle tedavi kesildikten

sonra ilk birkaç gün içinde görülür. Semptomlar bazen bireylerde uzun sürmesine rağmen (2-3 ay ya da daha fazla) genellikle kendiliğinden iyileşir ve 2 hafta içinde ortadan kalkar. Bu nedenle ZEDPREX tedavisi hastanın ihtiyacına göre en az bir iki haftalık sürede kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Kanama: SSRI'ların kullanımı sırasında ekimoz ve purpura gibi kutanöz kanama bozuklukları bildirilmiştir. Fluoksetin tedavisi sırasında ekimoz ender olarak görülür. Diğer hemorajik olaylar da (örn. jinekolojik kanama, gastrointestinal kanama ve diğer kutanöz ya da muköz kanamalar) nadiren bildirilmiştir. SSRI'ların özellikle oral antikoagülanlarla birlikte kullanımı trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen ilaçlarla (örn. klozapin, fenotiazinler, trisiklik antidepresanların çoğu, aspirin ve Non Steroidal Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ'ler)) veya kanama riskini artıran diğer ilaçlarla ve kanama bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda kullanımı sırasında dikkatli olunması gerekir.

Midriyazis: Fluoksetinle birlikte midriyazis rapor edilmiştir; o nedenle intraoküler basıncı artıran ya da akut dar açılı glaukom riski olan hastalarda reçete edilirken dikkat edilmelidir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT): Fluoksetin kullanımı sırasında EKT uygulanan hastalarda nadiren de olsa nöbetlerde uzama bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli olunması önerilir.

Hiponatremi: Hiponatremi vakaları (bazılarında serum sodyum 110 mmol/ L'den düşük) rapor edilmiştir. Bu vakaların çoğunluğu yaşılan hastalarda ve diüretik ya da bir başka deyimle sıvı kaybına uğramış hastalarda meydana gelir.

St. John's Wort bitkisi: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve bitkisel ürün olan St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) birlikte kullanıldığında serotonin sendromu gibi serotonerjik etkilerde artış görülebilir.

Serotonin sendromu ya da nöroleptik malign sendrom benzeri olaylar:

Özellikle diğer serotonerjik (L-triptofan gibi) ve/veya nöroleptik ilaçlarla birlikte fluoksetin kullanımı ile nadiren serotonin sendromu ya da nöroleptik malign sendrom benzeri olayların geliştiği bildirilmiştir. Bu sendromlar hayati tehdit edici durumlarla sonuçlandığından, bu olaylar (hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaygın belirti ve bulgularla birlikte otonomik instabilite, deliryum ve koma yönünde ilerleyen konfüzyon, iritabilite, alınganlık, ajitasyon dahil mental durum değişiklikleri gibi değişik semptomlarla karakterize) görüldüğünde tedavi kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Torsades de Pointes ve/veya QT uzaması Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu/Torsades de Pointes olma riski artabilir. Bu nedenle, eğer fluoksetin bu tür ilaçları kullanan hastaların tedavi rejimine eklenirse, önceden kullanılmakta olan ilaçlarda dozun azaltılmasına ihtiyaç duyulabileceği dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim özellikleri

Yarılma ömrü: Farmakokinetik ya da farmakodinamik ilaç etkileşimleri değerlendirilirken fluoksetin ve norfluoksetinin uzun eliminasyon yarılma ömürleri (bkz. bölüm 5.2) dikkate alınmalıdır (örn. Fluoksetinden diğer antidepresanlara geçerken).

Monoamin oksidaz inhibitörleri: (bkz. bölüm 4.3)

Önerilmeyen kombinasyonlar: MAO-A (bkz. bölüm 4.3)

Birlikte kullanılırken önlem alınması gereken kombinasyonlar: MAO-B (selegelin): serotonin sendromu riski vardır. Klinik durumun izlenmesi önerilir.

Fenitoin: Fluoksetinle birlikte kullanıldığında fenitoinin kan düzeylerinde değişiklik gözlenmektedir. Bazı vakalarda toksisite belirtileriyle karşılaşılmıştır. El zamanlı fenitoin kullanıldığında ilacın dozu konservatif titrasyon programıyla azaltılmalı ve hastanın klinik durumu izlenmelidir.

Serotonerjik ilaçlar: Serotonerjik ilaçlarla (örn. tramadol ve triptanlar gibi migren tedavisinde kullanılan ilaçlar) birlikte kullanımı serotonin sendromu riskini arttırabilir. Triptanlarla birlikte kullanımları ayrıca koroner vazokonstriksiyon ve hipertansiyon riski taşır. SNRI ilaçlarla birlikte kullanıldığında da sözü edilen riskler bulunur.

Lityum ve triptofan: SSRI'lar lityum ya da triptofan ile birlikte kullanıldıklarında serotonin sendromu bildirilmiştir. Bu nedenle fluoksetinin bu ilaçlarla birlikte kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Fluoksetin lityumla birlikte kullanılacak zaman yakını ve daha sık klinik takip gereklidir.

CYP2D6 izoenzimi: Fluoksetinin metabolizmasından hepatik sitokrom CYP2D6 izoenzim sistemi sorumlu olduğu için (trisiklik antidepresanlarda ve diğer SSRI antidepresanlarda olduğu gibi) aynı enzim sistemiyle metabolize edilen ilaçlarla beraber alırsa, ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Metabolizmaları önemli ölçüde bu enzim aracılığıyla gerçekleşen ve dar bir terapötik indekse sahip olan ilaçlarla (örn. flekainid, enkainid, vinblastin, karbamazepin ve trisiklik antidepresanlar) birlikte kullanımı sırasında, tedaviye başlarken ya

da doz ayarlanacak zaman doz aralığının alt sınıra yakın dozlar kullanılmalıdır. Son 5 hafta içerisinde fluoksetin kullanmış olan hastalar için de aynı kural geçerlidir.

CYP2D6 inhibitörleriye tamoksifenin farmakokinetik etkilemesi, tamoksifenin en etkili formlarından biri olan endoksifenin plazma düzeylerinde %65-75 azalma olduğu literatürde bildirilmiştir. Bazı SSRI antidepresanlarla birlikte kullanıldığında tamoksifenin etkisinde azalma olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir. O nedenle, CYP2D6'nın güçlü inhibitörleriyle (fluoksetin dahil) birlikte kullanıldığında mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

MSS'ni etkileyen aktif ilaçlar: Fenitoin, karbamazepin, haloperidol, klozapin, diazepam, alprazolam, lityum, imipramin ve desipramin ile bazı vakalarda klinik toksisite belirtileri gözlemlenmektedir.

Protein bağlama: Fluoksetinin plazma proteinlerine güçlü bağlanması nedeniyle proteine güçlü bağlanan bir başka ilacı kullanan hastaya fluoksetin uygulanması her iki ilacın plazma konsantrasyonlarında değişikliklere neden olabilir.

Oral antikoagülanlar: Fluoksetin oral antikoagülanlarla birlikte uygulandığında nadiren de olsa antikoagülan etkilerinde (laboratuvar değerleri ve/veya klinik bulgu ve semptomlar) belirli bir kalıba uymayan ancak kanamada artış da dahil olduğu değişiklikler gözlenmiştir. Varfarin kullanan hastalarda fluoksetin tedavisi başlatıldığında ya da durdurulduğunda koagülasyon yakından dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Elektrokonvülsif tedavi (EKT): Fluoksetin kullanımı sırasında EKT uygulanan hastalarda nadiren de olsa nöbetlerde uzama bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli olunması önerilir.

QT aralığı uzaması: Fluoksetin ve QT aralığını uzatan diğer ilaçlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılmamıştır. Fluoksetinin ve diğer bu ilaçların aditif etkisi göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle fluoksetin, Sınıf IA ve III antiaritmikler, antipsikotikler (ör. fenotiyazin türevleri, pimozid, haloperidol), trisiklik antidepresanlar, bazı antimikrobiyal ajanlar (örneğin sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV, pentamidin) antimalaryal tedavi özellikle halofantrin, belli antihistaminikler (astemizol, mizolastin) gibi QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Alkol: Klinik çalışmalarda fluoksetin kandaki alkol düzeylerini ya da alkolün etkilerini artırmamıştır. Ancak SSRI'larla birlikte alkol kullanımı önerilmez.

St. John's Wort bitkisi: Diğer SSRI'larda olduğu gibi fluoksetin ve bitkisel bir ürün olan St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) birlikte kullanıldığında aralarındaki farmakodinamik etkileşimden dolayı istenmeyen etkilerde artış görülebilir. Birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnız yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Fluoksetinin bu grup hasta üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Ancak, fluoksetinin plasentaya geçtiği ve yeni doğan üzerinde advers etki olasılığı olduğundan fluoksetin gebelik döneminde, ancak potansiyel yararlar fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla olduğu sürece kullanılmalıdır.

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda gebeliğin birinci trimesterinde fluoksetin kullanıldığında kardiyovasküler defekt riskini artırdığı belirtilmektedir. Mekanizma bilinmemektedir. Veriler gebelik sırasında annenin fluoksetin maruziyeti sonrası kardiyovasküler defekt oluşması riski 2/100 iken, bu durum, genel popülasyonda yaklaşık 1/100'dür.

Epidemiyolojik veriler selektif SSRI grubu ilaçların, gebelerde, özellikle gebeliğin son evresinde kullanıldığında yeni doğanda potansiyel dirençli pulmoner hipertansiyon riskini artırmaktadır. Gözlenen risk yaklaşık 1000 gebelik başına 5 vakadır. Genel popülasyonda 1000 gebelik başına 1-2 dirençli pulmoner hipertansiyon vakası olur.

Ayrıca, fluoksetin gebelik sırasında kullanılması karın, özellikle gebeliğin son evresinde ya da doğum başlamadan hemen önce kullanıldığında bebeklerde iritabilite, tremor, hipotoni,

sürekli aklama, emmekte veya uyumada zorluk gibi bazē etkiler görüldüğünden dikkat edilmelidir. Bu belirtiler ya serotonerjik etkileri ya da yoksunluk sendromunu ilāret eder. Olulma zamanē ve bu belirtilerin süresi fluoksetinin (4-6 gün) ve etkin metaboliti olan norfluoksetinin (4-16 gün) uzun yarē ömrü ile iliīkili olabilir.

Laktasyon dönemi

Fluoksetin ve metaboliti olan norfluoksetin anne sütüne geçer. Tedavi sērasēnda emzirilen bebeklerde yan etki bildirilmētir. Eēer fluoksetin tedavisi gerekli görülyorsa, emzirmenin kesilmesi düünülmelidir, ancak emzirmeye devam edilecekse fluoksetinin en düük etkili dozu kullanēmalēdır.

Üreme yeteneēi / Fertilite

Hayvan verileri fluoksetinin sperm kalitesini etkileyebildiēini göstermiētir (bkz. bölüm 5.3).

Bazē SSRIlarla ilgili insan vaka raporlarē sperm kalitesi üzerine olan etkinin geri dönüümlü olduēunu göstermiētir.

İnsan fertilitesi üzerine etkisi İu ana kadar gözlenmemiētir.

4.7. Araç ve makine kullanēnē üzerindeki etkiler

ZEDPREXİN araç ve makine kullanēnē üzerine etkisi yoktur ya da önemsizdir. Saklēklē gönüllülerde fluoksetinin psikomotor performansē etkilemediēi gösterilmē olsa da, her türlü psikoaktif ilacēn karar verme kabiliyetini ya da el becerilerini etkileyebileceēi unutulmamalēdır. Hastalar performanslarēnē etkilenmediēinden emin olana kadar araç ya da tehlikeli makine kullanēnēndan kaçēnmalēdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Fluoksetinle tedavi edilen hastalarda en sēk rapor edilen advers reaksiyonlar balē aērēē bulantē, insomnia, yorgunluk ve diyaredir. İstenmeyen etkilerin yoēunluēu ve sēklēēē tedavi sürdürüldüğünde azalabilir ve genellikle tedavinin kesilmesine yol açmaz.

Alāēēda belirtilen sēklēklar yetiīkinlerdeki (n=9297) klinik araētēmalardan ve spontan bildirimlerden elde edilmiētir.

İstenmeyen etkiler, alāēēda MedDRA sistem-organ sēnēēna göre ve mutlak sēklēk olarak verilmiētir. Çok yayēan (ō 1/10); yayēan (ō 1/100 ila < 1/100); yayēan olmayan (ō 1/1,000 ila < 1/100); seyrek (ō 1/10,000 ila < 1/1,000); çok seyrek (< 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anafilaktoid reaksiyon, serum hastalığı

Endokrin hastalıkları

Seyrek : Uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Vitamin azalması¹

Seyrek : Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın : İnsomnia²

Yaygın : Anksiyete, sinirlilik, rahatsızlık, gerginlik, anormal rüyalar⁴, libido azalması³, uyku bozuklukları

Yaygın olmayan : Depersonalizasyon, keyifli hal, öforik hal, anormal düşünceler, anormal orgazm⁵, bruksizm, intihar düşüncesi ve davranışları⁶

Seyrek : Hipomani, mani, halusinasyonlar, ajitasyon, panik ataklar, konfüzyon, disfemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Dikkat bozukluğu, sersemlik hali, tat almada bozukluk, yorgunluk, uyku hali⁷, tremor

Yaygın olmayan : Diskinezi, ataksi, denge bozukluğu, miyoklonus, psikomotor hiperaktivite, hafıza bozukluğu

Seyrek : Konvülsiyon, akatizi, bukkoglossal sendrom, serotonin sendromu

Göz hastalıkları

Yaygın : Bulanık görme

Yaygın olmayan : Midriyazis

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın	:Palpitasyonlar
Seyrek	:Torsade de Pointes ⁵ de içeren ventriküler aritmi, elektrokardiyogramda uzamış QT

Vasküler hastalıklar

Yaygın	:Yüzde kızarma ⁸
Yaygın olmayan	:Hipotansiyon
Seyrek	:Vaskülit, vazodilatasyon

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın	:Esneğe
Yaygın olmayan	:Dispne, epistaksis
Seyrek	:Farenjit, pulmoner olaylar (çeliltli histopatoloji ve/veya fibrozisin enflamatuvar prosesleri) ⁹

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın	:Diyare, bulantı
Yaygın	:Kusma, dispepsi, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	:Disfaji, gastrointestinal kanama ¹⁰
Seyrek	:Özofagus ağırsı

Hepatobiliyer hastalıklar:

Seyrek	:kdiyosenkratik hepatit
--------	-------------------------

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	:Döküntü ¹¹ , ürtiker, pruritis, hiperhidroz
Yaygın olmayan	:Alopesi, berelenme eğiliminde artış, soğuk terleme
Seyrek	:Anjiyoödem, ekimoz, alerjik duyarlılık reaksiyonu, purpura, eritema multiforme ¹²
Bilinmiyor	:Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın	:Artralji
Yaygın olmayan	:Kas seğirmesi

Seyrek :Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın :Sık idrara çıkmak¹³

Yaygın olmayan :Disüri

Seyrek :İdrar retansiyonu, ilıeme bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın :Jinekolojik kanamalar¹⁴, erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu¹⁵

Yaygın olmayan :Seksüel disfonksiyon

Seyrek :Galaktore, hiperprolaktinemi, priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilııkin hastalıklar

Çok yaygın :Yorgunluk¹⁶

Yaygın :Çok gergin hissetme, ülüme

Yaygın olmayan :Halsizlik, anormal hissetme, soğuk hissetme, sıcak hissetme

Seyrek :Mukozal kanama

Araştırmalar

Yaygın :Kilo azalması

Yaygın olmayan :Anormal karaciğer fonksiyon testleri

¹ Anoreksiyi içerir

² Sabah erken uyanma, uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlüğü içerir.

³ Libido kaybını içerir.

⁴ Kabus görmeyi içerir.

⁵ Anorgazmiyi içerir.

⁶ İntihar eğilimli depresyonu, kasıle olarak kendine zarar verme, dülıüncesini, intihar davranışını, intihar dülıüncesini, intihar girişimini, sağıksız dülıünceleri içerir. Bu semptomlar altta yatan hastalıklı ilgili olabilir.

⁷ Hipersomni ve sedasyonu içerir.

⁸ Sıcak basması içerir.

⁹ Atelektaziyi, interstisyel akciğer hastalığını, pnömoniyi içerir.

¹⁰ En sık görülenler: dil eti kanaması, hematemaz, hematokezi, rektal hemoraji, hemorajik diyare, melena ve gastrik ülserhemoraji.

¹¹ Eritem, soyulan döküntü, sıcak döküntüsü, eritematoz döküntü, folliküler döküntü, jeneralize döküntü, maküler döküntü, maküler-papüler döküntü, morbilliform döküntü, paüler döküntü, pruritik döküntü, vesiküler döküntü, umbilikal eritem döküntüyü içerir.

¹² Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekrolizi (Lyell Sendromu) kötüleştirebilir.

¹³ Pollakiüriyi içerir.

¹⁴ Serviks hemoraji, uterin disfonksiyonu, uterin kanaması, genital hemoraji, menometroraji, menoraji, metroraji, polimenoraji, postmenopozal hemoraji, uterin hemoraji, vajinal hemorajiyi içerir.

¹⁵ Ejakülasyon bālarsızlığı, ejakülasyon disfonksiyonu, prematür ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyonu içerir.

¹⁶ Asteniye içerir.

Seçili advers reaksiyonları tanımlar

intihar düşüncesi ve intihar davranışına da klinik kötüleşme:

intihar düşüncesi ve intihar davranış vakaları fluoksetinle tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Kemik kırıklar: SSRI ve trisiklik antidepresanları kullanan daha çok 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kemik kırıklarında artma riski gösterilmiştir. Riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.

Fluoksetin tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları Fluoksetinin kesilmesi genellikle yoksunluk semptomlarına neden olur. Sersemlik hali, duysal rahatsızlıklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), asteni, ajitasyon ya da anksiyete, bulantı ve/veya kusma, titreme ve baş ağrısı en yaygın bildirilen olaylardır. Bu semptomlar genellikle hafif ila orta şiddettedir ve kendiliğinden iyileşir, ancak bazı hastalarda şiddetli ve/veya uzun süreli olabilir (bkz. bölüm 4.4). Bunun için ZEDPREX tedavisinin sürdürülmesinin gerekmediği durumlarda doz kademeli olarak azaltılarak tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1): Özellikle ya da farklı şekillerle bu popülasyonda advers reaksiyonlar gözlenmekte olup bunların ayrıntılarına aşağıda verilmiştir. Bu olaylardaki şekiller pediyatrik klinik araştırmalar sırasındaki ilaç maruziyetine dayalıdır (n=610).

Plaseboyla karşılaştırılabilir olarak antidepresanlarla tedavi olan çocuklar ve ergenlerde yapılan

pediyatrik klinik çalışmalarda intiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düllüncesi), saldırgan tutum ve davranışlar (öfke, iritabilite, agresyon, ajitasyon, aktivasyon sendromu), mani ve hipomaniyi içeren manik reaksiyonlar (bu hastalarda öncesinde benzeri vakalar bildirilmemiştir) ve epistaksis yaygın olarak bildirilmiş ve daha sık gözlenmiştir.

Klinik kullanış sonucunda izole vakalarda büyüme geriliği de rapor edilmiştir. (Ayrıca bkz. bölüm 5.1).

Pediyatrik klinik çalışmalarda fluoksetin tedavisi alkalen fosfataz düzeylerindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Pediyatrik klinik kullanış sonucunda rapor edilen izole advers olaylar potansiyel olarak cinsel olgunlaşmada gecikme ya da cinsel işlev bozukluğunu işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Lüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası Lüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir Lüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz alışı ve tedavisi

Semptomlar

Fluoksetin tek başına alışı dozda kullanıldığında genellikle hafif yan etkiler gözlenir. Doz alışı semptomları arasında bulantı, kusma, nöbetler, asemptomatik aritmilerden (nodal ritim ve ventriküler aritmiler dahil) veya QTc uzamasının göstergesi olan EKG dekililikliklerinden kalp durmasına kadar olan (çok nadir Torsade de Pointes vakaları dahil) kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları, pulmoner bozukluklar ve eksitasyondan komaya kadar MSS durum dekililiklikleri bulunmaktadır. Tek başına fluoksetin doz alışından kaynaklandığı bildirilen ölümlerin sayısı son derece düldür.

Tedavisi

Genel semptomatik ve destekleyici tedavi ile birlikte kardiyak ve vital bulguların izlenmesi önerilir. Bilinen spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

Zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve dekilim transfüzyonun yararlı olma olasılıkları düldür. Aktif kömür, sorbitol ile birlikte kullanılabilir ve kusturma ya da lavaj kadar ya da onlardan daha etkili olabilir. Doz alışının tedavisinde, hastanın birden fazla ilaç almış olma

olasıdır. unutulmamalıdır. Aşağıdaki miktarda trisiklik antidepresan almış olan ve aynı zamanda fluoksetin kullanan ya da kısa süre önce fluoksetin kullanmış olan hastaların uzun süre yakından tıbbi gözetim altında bulundurulması gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

ATC kodu: N06A B03

Etki Mekanizması

Fluoksetin bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür ve etki mekanizması muhtemelen bu özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Fluoksetin α_1 -, α_2 - ve β - adrenerejik, serotonerjik, dopaminerjik, histaminerjik₁, muskarinik ve GABA reseptörlerine neredeyse hiç afinite göstermez.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Majör depresyon: Depresyonlu hastalarda plasebo ve aktif kontrollü çalışmalar yürütülmüştür. Hamilton Depresyon Oranı Skalasına (HAM-D) ile ölçüldüğünde ZEDPREX'in plasebodan belirgin ölçüde daha etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda ZEDPREX plaseboyla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek oranda yanıt (HAM-D değerinde %50 azalma ile tanımlanan) ve remisyon alınmıştır.

Doz-cevap: Majör depresyon hastalarında sabit doz uygulanarak yapılan çalışmalarda önerilen dozdan fazla doz kullanıldığında etkililik bakımından avantaj sağlamaksızın düz bir doz-cevap eğrisi elde edilmiştir, ancak dozu artırmak bazı hastalara faydalı olabilir.

Obsesif-kompulsif bozukluk: Kısa dönem çalışmalarda (24 haftanın altında) fluoksetin plasebodan anlamlı ölçüde daha fazla etkililik göstermiştir. Terapötik etkili doz günde 20 mg'dır fakat daha yüksek dozlarda (günde 40-60 mg) yanıt oranında artış saptanmıştır. Uzun dönem çalışmalarda (üç kısa dönem uzun faz çalışması ve relaps önlem çalışmasında) etkililik görülmemiştir.

Bulimia nervosa: Kısa dönem çalışmalarda (16 haftanın altında) bulimia nervosa için DSM-III-R (Mental Bozuklukların Diyagnostik ve İstatistiksel Kılavuzu) kriterine uygun ayaktan tedavi gören hastalarda günde 60 mg uygulanan fluoksetin aşağıdaki yeme ve kusma aktivitelerini azaltmada plasebodan anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Ancak uzun dönem etkililik çalışmalarında sonuç alınamamıştır.

Pre-menstrüel disforik bozukluk (PMDB): Pre-Menstrüel Disforik Bozukluk (PMDB) diyagnostik kriteri DMS-IV'e uygun hastalarda iki plasebo kontrollü karşılaştırma çalışması düzenlenmiştir. Çalışmaya baskılarıyla iletişim kurma yetersizliği olan ve sosyal veya çalışma hayatında sorun yaratan şiddetli semptomları olan hastalar dahil edilmiştir. Oral kontraseptif kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 6 siklus süren günde 20 mg doz uygulanan ilk çalışmada birincil etkililik parametrelerinde (iritabilite, anksiyete ve disfori) düzelme sağlanmıştır. İkinci çalışmada periyodik 3 siklus için luteal dozda (14 gün boyunca günde 20 mg) birincil etkinlik parametrelerinde düzelme görülmüştür (Ciddi Problemler Günlük Kayıt skoru). Ancak bu çalışmalardan tedavinin etkililik ve süresi üzerine bir sonuca varılamaz.

Pediyatrik Popülasyon:

Majör depresyon vakaları Çocuklar ve ergenlerde (8 yaş ve üzeri) yapılan klinik çalışmalar plaseboyla paralel gerçekleştirilmiştir. ZEDPREX, 20 mg dozda, 2 kasa süreli pivotal çalışmada plasebodan anlamlı olarak daha etkili olduğu Revize Edilmiş Çocukluk Depresyon Değerlendirme Ölçeği (Childhood Depression Rating Scale - Revised/CDRS-R)) toplam skoru ve Klinik Global Gelişimin İzlenimi (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)) skorlarındaki azalma ile ölçülerek gösterilmiştir. Her iki çalışmada çocuk psikiyatristlerinin üç farklı değerlendirilmesiyle orta ile ağır depresif bozukluğu (DSM-III veya DSM-IV) olan hastalar kriterleri karşılamaktadır. Fluoksetin çalışmaları etkililik seçici hasta popülasyonunun (3-5 haftalık süre içinde spontan olarak iyileşen veya depresyonu önemli ölçüde ilgilienilmesine karşın devam eden) ilavesine bakılabilir. 9 haftadan sonraki güvenilirlik ve etkililiğe ait sonuçlar verilmektedir. Genelde, fluoksetinin etkililiği azdır. Cevap oranları (primer sonlanan noktada CDRS-R skorlarında %30 azalma olarak tanımlanan) 2 pivotal çalışmanın (%58 fluoksetine karşı %32 plasebo, p=0.013 ve %65 fluoksetine karşı %54 plasebo, p=0.093) birisinde istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Bu iki çalışmada, başlangıçtan sonlanan noktaya kadar olan CDRS-R'deki ortalama mutlak farklılıklar fluoksetin için 20 iken plasebo için 11 (p=0.002) ve fluoksetin için 22 iken plasebo için 15 (p<0.001) olmuştur.

Büyüme üzerine etkisi, (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8):

Bir klinik çalışmada 19 hafta boyunca fluoksetinle tedavi olan pediyatrik hastaların boy ölçülerinde plasebo ile tedavi olan hastalara oranla ortalama 1.1 cm artış (p=0.004) ve vücut ağırlığında 1.1 kg azalma (p=0.008) meydana gelmiştir.

Retrospektif gerçekleştirilmiş kontrollü gözlemsel bir çalışmada ortalama olarak 1.8 yıllık fluoksetine maruz kalma sonucu, fluoksetin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda boyda

beklenen büyümede, e le mi  ve tedavi edilmemiş kontrollerle (0.0 cm, p=0,9673) k yasland  nda hiçbir fark bulunmam t .

5.2. Farmakokinetik  zellikler

Genel  zellikler

Emilim: Fluoksetin oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden yüksek oranda emilir. Biyoyararlan n  gıdalardan etkilenmez.

Da   n: Fluoksetin plazma proteinlerine yüksek oranda ba lanır (yakla   %95) ve yaygın da   n gösterir (Da   n Hacmi: 20-40 L/kg). Birkaç haftal   tedaviden sonra karar   durum plazma konsantrasyonlarına ula   r. Uzun süreli tedavideki karar   durum konsantrasyonları 4-5 haftal   tedavideki konsantrasyonlara yak nd r.

Biyotransformasyon: Fluoksetin karaciğerde ilk ge il etkisi dolay  yla doğrusal olmayan bir farmakokinetik profile sahiptir. Doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle 6-8 saat içerisinde ula   r. Fluoksetin polimorfik CYP2D6 enzimleri tarafından yüksek oranda metabolize olur. Fluoksetin başlıca karaciğerde metabolize olarak demetilasyonla aktif metaboliti olan norfluoksetine (desmetilfluoksetine) dönülür.

Eliminasyon: Fluoksetinin eliminasyon yar danma ömrü 4-6 gün ve norfluoksetinin eliminasyon yar danma ömrü 4-16 gündür. Bu uzun yar danma ömrü tedavi kesildikten sonra da 5-6 hafta etkinin devam etmesini sa lar. Ba l ca (yakla   %60) böbreklerle at  r. Fluoksetin anne sütüne geçer.

Do rusall  /Doğrusal olmayan durum

Fluoksetin karaciğerde ilk ge il etkisi dolay  yla doğrusal olmayan bir farmakokinetik profile sahiptir.

Hastalardaki karakteristik  zellikler

Böbrek yetersizliği: Hafif, orta ve a   (anüri) böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz fluoksetin uyguland  nda, kinetik parametreler sa l kl  gönüllülerle kar            nda de il memi tir. Ancak tekrarlanan uygulamalarda, karar   durum plazma konsantrasyonlarında art  görülebilir.

Karaciğer yetersizliği: Karaciğer yetmezliği durumlarında (alkolik siroz), fluoksetin ve norfluoksetin yarılanma ömürleri sırasıyla 7 ve 12 güne uzamaktadır. Dozun ya da doz sıklığının azaltılmasında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklardaki ortalama fluoksetin konsantrasyonu ergenlerde görülenlere göre yaklaşık iki kat, ortalama norfluoksetin konsantrasyonu ise 1.5 kat yüksektir. Kararlı plazma konsantrasyonları vücut ağırlığına bağlıdır ve daha düşük ağırlıklı çocuklarda daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2). Yetişkinlerde olduğu gibi, çoklu oral doz uygulamasına takiben fluoksetin ve norfluoksetin genil ölçüde biriktirilir; kararlı durum konsantrasyonları günlük doz uygulamasının 3 ila 4 haftası içinde elde edilmiştir.

Geriatrik popülasyon: Kinetik parametreler gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda değişmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik özellikler

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

in vitro ya da hayvan çalışmaları karsinogenez ya da mutajeniteye neden olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Yetişkin hayvan çalışmaları

2-jenerasyonlu seçan üreme çalışmasında, fluoksetin seçanların çiftleşme veya fertilitesinde hiçbir advers etki oluşturmamıştır, teratojenik değildir ve büyüme, gelişim veya yavru üreme parametreleri üzerinde bir etkisi olmamıştır. Diyetle verilen doz konsantrasyonları yaklaşık olarak 1.5, 3.9 ve 9.7 mg fluoksetin/kg vücut ağırlığına eşdeğerdir. Diyetlerinde üç ay boyunca günlük yaklaşık olarak 31mg/kg'a eşdeğer dozda fluoksetinle tedavi edilen erkek farelerde, testis ağırlığında düşüş ve hipospermatogenez tespit edilmiştir. Ancak bu doz seviyeleri maksimum tolere edilen dozu (MTD) altı için anlamlı toksisite belirtileri gözlenmiştir.

Juvenil hayvan çalışmaları

Seçanlarda yapılan bir juvenil toksikoloji çalışmasında postnatal 21 ila 90. günlerde uygulanan 30 mg/kg/gün fluoksetin hidroklorür geri dönüşsüz testiküler dejenerasyon ve nekroz, epididimal epitelyal vakuolasyon, dişi üreme sisteminde immatürite, inaktivite ve

doğurganlıkta azalmayla sonuçlanmıŝtır. Erkeklerde (10 ve 30 mg/kg/gün) ve diŝilerde (30 mg/kg/gün) cinsel olgunlaımada gecikmeler ortaya çıkmıŝtır. Bu bulguların insanlardaki anlamı bilinmemektedir. 30 mg/kg uygulanan sancılarında kontrollerle karılaştırıldığında femur boyunun azaldığı görülmüŝ, iskelet kas dejenerasyonu, nekrozu ve rejenerasyonu saptanmıştır. 10 mg/kg/gün ile hayvanlarda ulaşan plazma düzeyleri, pediyatrik hastalarda genellikle gözlemlenen düzeylerin yaklaşık olarak 0.8 ila 8.8 katı (fluoksetin) ve 3.6 ila 23.2 katı (norfluoksetin) olmuştur. 3 mg/kg/gün ile hayvanlarda ulaşan plazma düzeyleri, pediyatrik hastalarda genellikle ulaşan düzeylerin yaklaşık olarak 0.04 ila 0.5 katı (fluoksetin) ve 0.3 ila 2.1 katı (norfluoksetin) olmuştur.

Juvenil farelerde yapılan bir çalışma serotonin taşıyıcısı inhibisyonunun kemik oluşumundaki ilerlemeyi önlediğini ortaya koymuştur. Bu bulgu klinik bulgularla destekleniyor gibi görünmektedir. Bu etkinin geri dönüşlü olduğu belirlenmemiştir.

Juvenil farelerle yapılan başka bir çalışma (postnatal 4 ila 21. günlerde tedavi edilmiştir), serotonin taşıyıcısı inhibisyonunun faredeki davranış üzerinde uzun süreli etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgunun klinik anlamı belirlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Akkanlaıtırma niasta,
350 cSt silikon yağı,
Patent blue V E-131,
Sarı demir oksit E-172,
Titanyum dioksit E-171,
Jelatin.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değıldir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

16 kapsül, 24 kapsül veya 30 kapsüllük blisterde, karton kutuda.

6.6. Belirli tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ilkelerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No. 88

55020 İZMİR SAMSUN

Tel : (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax : (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

05.02.1997 - 181/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.02.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 28.07.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ