

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prozac 20 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține 20 mg fluoxetină sub formă de clorhidrat de fluoxetină.

Excipient cu efect cunoscut: 6,71 mg sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate orodispersabile.

Comprimatele sunt ovale, de culoare albă, având un șanț median pe o față și inscripționate cu „4400” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Adulți:

- Episoade depresive majore;
- Tulburări obsesiv-compulsive;
- Bulimie nervoasă: Prozac este indicat ca tratament complementar psihoterapiei pentru reducerea consumului compulsiv de alimente și a provocării purgației;

##### Adolescenți și copii (cu vârsta peste 8 ani):

Episoade depresive majore, moderate până la severe dacă nu există răspuns după 4-6 ședințe de psihoterapie. Medicația antidepressivă va fi administrată la copil sau adolescent cu depresie moderată până la severă doar în asociere cu psihoterapie concomitentă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Prozac este numai pentru administrare orală.

##### *Episoade depresive majore*

Adulți și vârstnici: Doza recomandată este de 20 mg/zi. Dozajul va fi revizuit și ajustat dacă este necesar la 3-4 săptămâni de la inițierea tratamentului precum și ulterior conform evaluării clinice. Cu toate că la doze mai mari de 20 mg/zi există o creștere a riscului de reacții adverse, la unii pacienți ce au răspuns insuficient, doza poate fi crescută treptat până la un maxim de 60 mg/zi (vezi pct. 5.1

Proprietăți farmacodinamice). Ajustarea dozelor va fi făcută cu atenție pe baza evaluării clinice individuale astfel încât tratamentul să fie menținut la doza minimă eficace.

Pacienții cu depresie trebuie tratați pe o perioadă suficientă, de cel puțin 6 luni pentru a se asigura de dispariția completă a simptomelor.

#### *Tulburare obsesiv-compulsivă*

Adulți și vârstnici: Doza recomandată este de 20 mg/zi. Cu toate că la doze mai mari există o creștere a riscului de reacții adverse, la unii pacienți, în lipsa răspunsului terapeutic după două săptămâni de tratament cu 20 mg, doza se poate crește treptat până la maximum 60 mg/zi.

În cazul lipsei ameliorării simptomatologiei după 10 săptămâni, tratamentul cu fluoxetină trebuie reevaluat. Dacă s-a obținut un răspuns terapeutic bun, tratamentul poate fi continuat cu o doză ajustată individual. Cu toate că studiile clinice efectuate nu au putut preciza durata tratamentului și având în vedere că tulburarea obsesiv-compulsivă este o afecțiune cronică, se recomandă continuarea tratamentului peste 10 săptămâni la pacienții care au răspuns la tratament. Ajustarea dozelor trebuie făcută cu precauție pentru fiecare caz în parte, astfel încât să se asigure menținerea la nivelul dozei minime eficace. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic. Unele cazuri presupun și psihoterapie comportamentală concomitentă la pacienții care au răspuns favorabil la tratamentul medicamentos.

Eficacitatea tratamentului îndelungat (peste 24 săptămâni) nu a fost demonstrată în cazul tulburării obsesiv-compulsive.

#### *Bulimie nervoasă*

Adulți și vârstnici: se recomandă doza de 60 mg/zi. Eficacitatea pe termen lung (peste 3 luni) nu a fost demonstrată în cazul bulimiei nervoase.

#### *Adulți-Toate indicațiile:*

Doza recomandată poate să fie crescută sau scăzută. Dozele mai mari de 80 mg/zi nu au fost evaluate sistematic.

Fluoxetina se poate administra în priză unică sau divizată, în timpul mesei sau între mese.

După oprirea tratamentului, medicamentul și metabolitul activ persistă în organism timp de săptămâni, ceea ce trebuie avut în vedere atât la începerea cât și la întreruperea medicației.

Comprimatele și comprimatele orodispersabile sunt formulări bioechivalente.

#### ***Adolescenți și copii cu vârsta peste 8 ani (episoade depresive majore moderate până la severe)***

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat doar de către medicul specialist. Doza inițială este 10 mg/zi administrat ca 2,5 ml de Prozac - forma de administrare lichidă. Ajustarea dozelor trebuie făcută cu precauție pentru fiecare caz în parte, astfel încât să se asigure menținerea la nivelul dozei minime eficace.

După una sau două săptămâni doza poate fi crescută la 20 mg/zi. Experiența clinică cu doze mai mari de 20 mg este minimă. Există doar date limitate privind administrarea tratamentului pentru mai mult de 9 săptămâni.

Copii cu greutate scăzută: În aceste cazuri, datorită nivelurilor plasmatice mai mari, efectul terapeutic poate fi obținut la doze mai mici (vezi pct. 5.2).

Pentru pacienții pediatrici care răspund favorabil, trebuie evaluată necesitatea continuării tratamentului după 6 luni. În cazul lipsei beneficiului terapeutic după 9 săptămâni, tratamentul cu fluoxetină trebuie reconsiderat.

#### *Vârstnici*

Se recomandă prudență la creșterea dozei; doza zilnică nu va depăși în general 40 mg.

Doza maximă recomandată este de 60 mg/zi.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică sau cu boli asociate*

La pacienții cu insuficiență hepatică, cu boli asociate (vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice) sau la cei aflați în tratament cu mai multe medicamente (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune) trebuie luată în considerare scăderea dozei sau creșterea intervalului între doze (de exemplu 20 mg o dată la două zile).

#### *Simptome de abțință observate la întreruperea tratamentului cu Prozac*

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La întreruperea tratamentului cu Prozac se va avea în vedere reducerea treptată a dozelor de-a lungul unei perioade de una sau două săptămâni pentru a reduce riscul de apariție al reacțiilor de abțință (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și pct. 4.8 Reacții adverse). Dacă apar simptome intolerabile la scăderea dozei sau la întreruperea tratamentului, se poate relua administrarea dozei prescrise anterior. Consecutiv, medicul poate continua scăderea dozei într-un ritm mai gradat.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la fluoxetină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Fluoxetina este contraindicată la administrarea concomitentă cu IMAO neselective ireversibil (de exemplu iproniazid)

Fluoxetina este contraindicată în asociere cu metoprolol, utilizat în tratamentul insuficienței cardiace (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Atenționări*

#### *Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

În studii clinice, în rândul copiilor și adolescenților tratați cu antidepressive, s-a observat mai frecvent comportament asociat suicidului (tentativă de suicid și ideatie suicidară) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament de opoziție și furie) față de placebo. Prozac va fi utilizat doar pentru tratamentul episoadelor depresive majore moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârste între 8 și 18 ani și nu va fi utilizat pentru alte indicații. Dacă, pe baza evaluării clinice, se ia totuși decizia de a începe tratamentul, pacientul va fi monitorizat atent pentru apariția simptomelor asociate suicidului. Suplimentar, există doar date limitate referitoare la siguranța în administrare pe termen lung la copii și adolescenți, inclusiv privind efectele asupra creșterii, maturării sexuale precum și asupra dezvoltării cognitive, emoționale și comportamentale (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu clinic de 19 săptămâni, la copii și adolescenți tratați cu fluoxetină, s-a observat încetinirea creșterii în greutate și înălțime (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice). Nu s-a stabilit dacă există un efect asupra atingerii înălțimii normale adultului. Posibilitatea unei întârzieri în instalarea pubertății nu a putut fi demonstrată (vezi pct. 5.3 și 4.8). Ca urmare, trebuie monitorizate creșterea și dezvoltarea pubertară (înălțime, greutate, și stadializarea TANNER) atât în timpul cât și după tratamentul cu fluoxetină. Dacă oricare dintre parametrii enumerați este încetinit, trebuie luată în considerare consultarea unui medic pediatru.

În studii pediatrice au fost raportate frecvent manie și hipomanie (vezi pct. 4.8). Ca urmare, se recomandă urmărirea regulată pentru apariția maniei/hipomaniei. Fluoxetina trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care intră într-o fază maniacală.

Este important ca medicul să discute cu atenție cu copilul/adolescentul și/sau părinții despre riscurile și beneficiile tratamentului.

*Erupții cutanate și reacții alergice:* Au fost raportate erupții cutanate, reacții anafilactoide și anumite reacții sistemice progresive, uneori grave (cu afectare cutanată, renală, hepatică sau pulmonară). La apariția erupției sau a altor fenomene alergice pentru care nu se poate identifica o altă cauză, fluoxetina trebuie întreruptă.

## *Precauții*

*Convulsii:* Convulsiile constituie un risc potențial al medicamentelor antidepressive. Ca urmare, ca și în cazul altor antidepressive, fluoxetina trebuie folosită cu prudență la pacienții cu convulsii în antecedente. Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar convulsii sau frecvența convulsiilor crește. Fluoxetina trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni convulsivante sau epilepsie instabile; la bolnavii cu epilepsie controlată prin tratament administrarea fluoxetinei obligă la un control atent.

*Manie:* Antidepressivele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau hipomanie. Ca și în cazul altor antidepressive, tratamentul cu fluoxetină trebuie întrerupt la pacienții depresivi care intră în fază maniacală.

*Boli hepatice și renale:* Fluoxetina este metabolizată hepatic în mare măsură și este excretată pe cale renală. La pacienții cu afectare hepatică severă se recomandă o doză mai mică de 20 mg/zi sau creșterea intervalului între doze, de exemplu administrarea o dată la 2 zile. După administrarea a 20 mg fluoxetină pe zi, timp de 2 luni, la pacienții cu insuficiență renală severă (filtrare glomerulară < 10 ml/min), care necesitau dializă, concentrațiile plasmatice ale fluoxetinei sau norfluoxetinei au fost aceleași ca și la subiecții cu funcție renală normală.

*Tamoxifen:* un potent inhibitor al CYP2D6, poate duce la scăderea concentrației de endoxifen, unul din cei mai importanți metaboliți activi ai tamoxifenului. De aceea în timpul tratamentului cu tamoxifen, fluoxetina trebuie evitată ori de câte ori este posibil (vezi cap.4.5).

### *Efecte cardiovasculare:*

Au fost raportate cazuri de prelungire clinică a intervalului QT și aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, în timpul perioadei de după punerea pe piață (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Fluoxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni precum sindromul QT prelungit congenital, cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT sau alte afecțiuni care predispun la aritmii (de exemplu, hipopotasemie, hipomagneziemie, bradicardie, infarct miocardic acut sau insuficiență cardiacă necompensată) sau cei cu expunere crescută la fluoxetină (de exemplu, insuficiență hepatică) sau care utilizează concomitent medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

Dacă sunt tratați pacienți cu boală cardiacă stabilă, trebuie luată în considerare efectuarea unui EKG înainte de începerea tratamentului.

Dacă apar semne de aritmie cardiacă în timpul tratamentului cu fluoxetină, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuat un EKG.

### *Tratament concomitent cu inhibitorii neselectivi ireversibili ai monoaminoxidazei (de exemplu, iproniazid)*

Au fost raportate cazuri de reacții grave sau chiar letale la pacienți ce au primit un ISRS (inhibitor selectiv al recaptării serotoninei) în combinație cu un IMAO (inhibitor al monoaminoxidazei) neselectiv ireversibil.

Aceste cazuri au prezentat caracteristici asemănătoare sindromului serotoninic (care poate fi confundat cu sau diagnosticat ca sindrom neuroleptic malign din cauza asemănărilor). Pacienții cu astfel de reacții pot obține beneficii clinice în urma tratamentului cu ciproheptadină sau dantrolen. Simptomele interacțiunii dintre medicament și IMAO includ: hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale stării psihice incluzând confuzie, iritabilitate și agitație extremă, care pot progresa către delir și comă.

În consecință, este contraindicată asocierea fluoxetinei cu un IMAO neselectiv ireversibil (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu fluoxetină va fi inițiat doar la 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil, din cauza persistenței acestuia din urmă în organism timp de două săptămâni. În mod similar, după întreruperea tratamentului cu fluoxetină și înainte de începerea tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil, trebuie să treacă un interval de cel puțin 5 săptămâni.

*Pierdere în greutate:* Pacienții tratați cu fluoxetină pot prezenta pierdere în greutate, de regulă proporțional cu greutatea inițială.

*Diabet:* La bolnavii cu diabet tratamentul cu un ISRS poate să modifice controlul glicemiei. În cursul tratamentului cu fluoxetină au survenit hipoglicemii, iar după întreruperea medicamentului au apărut hiperglicemii. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau hipoglicemiantelor orale.

*Suicid/ideație suicidară:* Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dacă fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie Prozac și care se pot și ele asocia cu un risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, astfel de afecțiuni pot co-exista cu tulburări depresive majore și din această cauză tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca în cazul tratamentului pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

*Acatizia/agitația psihomotorie:* Utilizarea fluoxetinei a fost asociată cu instalarea acatiziei, caracterizată printr-o percepție subiectivă ca o stare neplăcută sau supărătoare și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

*Simptome de abstenență observate la întreruperea tratamentului cu un ISRS:* Simptomele de abstenență la întreruperea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea tratamentului se face brusc (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). În studiile clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea tratamentului au apărut la aproximativ 60% dintre pacienți atât în grupul tratat cu fluoxetină cât și în grupul tratat cu placebo. Dintre acestea, 17% în grupul tratat cu fluoxetină și 12% în grupul tratat cu placebo au fost de natură severă.

Riscul de apariție al simptomelor de abstenență poate depinde de mai mulți factori, incluzând durata și doza tratamentului și ritmul de scădere a dozei. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt amețeala, tulburări senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), astenie, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și dureri de cap. În general aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși la unii pacienți pot căpăta o intensitate severă.

Simptomele apar de obicei în primele câteva zile după întreruperea tratamentului. În general aceste simptome sunt auto-limitate și dispar de obicei în primele 2 săptămâni, dar la unii pacienți pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult).

În consecință este recomandabil ca întreruperea tratamentului cu Prozac să se facă treptat pe o perioadă de cel puțin una sau două săptămâni, în funcție de necesitățile pacientului. (vezi „Simptome de abstenență la întreruperea tratamentului cu Prozac”, pct. 4.2).

*Hemoragii:* În general, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot provoca sângerări cutanate manifestate prin echimoze sau purpură. În cursul tratamentului cu fluoxetină (de asemenea un

ISRS) au fost raportate echimoze ca eveniment inconstant. Alte manifestări hemoragice (de exemplu hemoragii genitale, gastrointestinale și alte sângerări cutanate sau mucoase) au fost semnalate rareori. Se recomandă prudență la pacienții tratați cu ISRS, îndeosebi dacă se asociază medicamente care afectează funcția trombocitară (de exemplu antipsihotice atipice cum ar fi clozapina, fenotiazine, majoritatea antidepressivelor triciclice, acid acetilsalicilic și alte antiinflamatorii nesteroidiene), precum și la pacienții cu antecedente hemoragice.

*Midriază:* a fost semnalată apariția midriazei la asocierea cu fluoxetină; așadar, tratamentul cu fluoxetină ar trebui prescris cu precauție la pacienții cu presiune intraoculară crescută și la cei cu risc acut de glaucom cu unghi închis.

*Terapie electroconvulsivantă (TEC):* Au existat semnalări, rare, privind prelungirea convulsiilor la pacienții tratați cu fluoxetină cărora li s-a efectuat electroșoc, ceea ce obligă la prudență.

*Sindromul serotoninergic:* Sindromul serotoninergic sau evenimente de tipul sindromului neuroleptic malign au fost raportate rar la tratamentul cu fluoxetină și în special în cazul asocierii cu alte medicamente serotoninergice (printre care L-triptofanul) și/sau cu medicamente neuroleptice. Aceste sindroame pot amenința viața pacientului și ca urmare tratamentul cu fluoxetină trebuie întrerupt în cazul apariției simptomatologiei (simptomele incluzând hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale stării psihice cu confuzie, iritabilitate și agitație extremă, care pot progresa către delir și comă) și trebuie inițiat tratamentul simptomatic.

Comprimatele orodispersabile de Prozac conțin sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Timp de înjumătățire:* Atunci când se iau în considerare interacțiunile medicamentoase farmacodinamice sau farmacocinetice (de exemplu, trecerea de la fluoxetină la un alt antidepressiv), trebuie avut în vedere timpul de înjumătățire prin eliminare lung al fluoxetinei și norfluoxetinei (vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

*Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO):* (vezi pct 4.3 Contraindicații și 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)

#### **Nu este recomandată asocierea fluoxetinei cu IMAO-A.**

*Metoprolol utilizat în tratamentul insuficienței cardiace:* riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate cu metoprolol, inclusiv bradicardie excesivă, poate fi crescut din cauza inhibării metabolismului metoprolol de către fluoxetină (vezi pct.4.3 Contraindicații).

Interacțiunea farmacocinetică între inhibitorii CYP2D6 și tamoxifen, a determinat o reducere cu 65-75% a valorilor plasmatică ale unuia sau mai multor forme de ale tamoxifen, de exemplu endoxifen. S-a raportat eficacitate scăzută a tamoxifenului la utilizarea concomitentă cu ISRS. Deoarece reducerea eficacității tamoxifenului nu poate fi exclusă, administrarea concomitentă cu inhibitori CYP2D6 (inclusiv fluoxetină) trebuie evitată ori de câte ori e posibil (vezi pct 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Alcool: conform testărilor, fluoxetina nu crește concentrațiile plasmatică și efectele alcoolului. Totuși, asocierea cu băuturi alcoolice nu este recomandată în timpul tratamentului cu un ISRS.

*IMAO -A, inclusiv linezolid și clorură de metiltioniniu (albastru de metilen):* Risc de apariție a sindromului serotoninergic, cu manifestări precum diaree, tahicardie, transpirație, tremor, confuzie sau comă. Dacă utilizarea concomitentă a acestor substanțe active împreună cu fluoxetină nu poate fi evitată, trebuie să se efectueze o monitorizare clinică atentă și tratamentul concomitent cu aceste

medicamente trebuie inițiat la cele mai mici doze recomandate (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Mequitazină*: riscul apariției evenimentelor adverse de tip mequitazină (cum ar fi prelungirea intervalului QT) poate fi crescut ca urmare a inhibării metabolizării sale de către fluoxetină.

#### **Se recomandă prudență și monitorizare clinică la asocierea:**

*Fenitoină*: la asocierea fluoxetinei cu fenitoină au fost observate modificări ale concentrației plasmatică. În unele cazuri au apărut semne de toxicitate. Ca urmare, este necesară monitorizarea clinică a pacientului și determinarea concentrațiilor plasmatică ale fenitoinii.

*Medicamente serotoninice (litiu, tramadol, triptani, triptofan, selegilină [IMAO-B], sunătoare [Hypericum perforatum])*: administrarea concomitentă cu medicamente serotoninice a ISRS poate determina creșterea ușoară a efectelor serotoninice. În consecință, utilizarea concomitentă a fluoxetinei cu aceste medicamente trebuie făcută cu prudență, cu o monitorizare mai atentă și mai frecventă a pacientului (vezi pct.4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Prelungirea intervalului QT*: Nu au fost efectuate studii asupra interacțiunii farmacocinetice și farmacodinamice dintre fluoxetină și alte medicamente cu efect de prelungire a intervalului QT. Nu poate fi exclus însă un anumit efect cumulativ al asocierii fluoxetinei cu aceste medicamente. Din acest motiv, se recomandă prudență în administrarea fluoxetinei concomitent cu medicamente ce prelungesc intervalul QT, cum ar fi antiaritmicele din clasa IA și III, antipsihoticele (de exemplu, derivați ai fenotiazinei, pimozida, haloperidolul), antidepresivele triciclice, anumite medicamente antimicrobiene (de exemplu, sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicina i.v., pentamidina), medicamentele antimalarice, în special halofantrina, unele antihistaminice (astemizol, mizolastină) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 4.9).

*Izoenzima CYP2D6*: Deoarece metabolizarea fluoxetinei (ca și aceea a antidepresivelor triciclice și a altor antidepresive cu selectivitate pentru serotonină) implică CYP2D6, asocierea de medicamente care sunt metabolizate de către această enzimă poate fi cauză de interacțiuni. Tratamentul concomitent cu medicamente astfel metabolizate, care au un indice terapeutic mic (cum ar fi flecainida, propafenona și nebivololul) și al celor care necesită titrare, dar și împreună cu atomoxetină, carbamazepină, antidepresive ciclice și risperidonă, trebuie inițiat și ajustat la limita inferioară a dozajului. Această recomandare se aplică și în cazul în care fluoxetina a fost administrată în cursul celor 5 săptămâni anterioare.

*Medicamente care afectează hemostaza (anticoagulante orale, indiferent de mecanismul de acțiune, antiagregante plachetare, inclusiv acidul acetilsalicilic și AINS)*: risc de creștere a sângerărilor. În cazul administrării de anticoagulante se impune monitorizarea clinică și o verificare mai frecventă a nivelurilor INR. O măsură adecvată poate fi ajustarea dozei acestor medicamente pe parcursul tratamentului cu fluoxetină și după încheierea acestuia (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și 4.8. Reacții adverse).

*Ciproheptadină*: Au fost raportate cazuri individuale de diminuare a efectului antidepresiv al fluoxetinei la utilizarea în asociere cu ciproheptadină.

*Medicamente care induc hiponatriemia*: hiponatriemia este un potențial efect advers al fluoxetinei. Administrarea acesteia în asociere cu alte medicamente care induc acest efect (cum ar fi diureticele, desmopresinul, carbamazepina și oxcarbazepina) poate crește riscul de apariție a hiponatriemiei (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

*Medicamente care scad pragul epileptogen*: convulsiile sunt un potențial efect advers al fluoxetinei. Utilizarea în asociere cu medicamente ce pot cauza scăderea pragului epileptogen (precum antidepresivele triciclice, alți ISRS, fenotiazine, butirufenone, meflochină, clorochină, nupropion, tramadol) poate amplifica acest risc.

*Hypericum perforatum* (sunătoare): ca și în cazul altor ISRS, pot să apară interacțiuni farmacodinamice între fluoxetină și preparatele medicinale de sunătoare, care pot să determine creșterea efectelor nedorite.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Unele studii epidemiologice au sugerat un risc crescut al apariției defectelor cardiovasculare asociate cu utilizarea fluoxetinei în primul trimestru de sarcină. Mecanismul este necunoscut. În general datele sugerează că riscul de a avea un copil cu defect cardiovascular în urma expunerii mamei la fluoxetină este de 2/100, la această categorie, comparativ cu rata de apariție a acestor defecte în populația generală care este de 1/100.

Date epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în sarcină, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale persistente la nou-născut (HAPPN). Riscul constatat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală, apar 1-2 cazuri de HAPPN la 1000 sarcini.

Fluoxetina nu trebuie utilizată pe durata sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a mamei impune tratamentul și justifică potențialul risc pentru făt. Întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată pe perioada sarcinii (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare). În cazul în care se utilizează totuși fluoxetina în acest interval, este necesară prudență în special la sfârșitul sarcinii sau imediat înaintea delivrenței, datorită altor efecte raportate la nou-născut: iritabilitate, tremor, hipotonie, plâns persistent, dificultăți la supt și tulburări ale somnului.

Aceste simptome pot fi un semn al efectelor serotoninergice sau ale unui sindrom de abstenență. Întârzierea apariției sau durata simptomatologiei sunt atribuibile timpului de înjumătățire prin eliminare lung al fluoxetinei (4-6 zile) și a metabolitului său activ, norfluoxetina (4-16 zile).

##### Alăptarea

Fluoxetina și metabolitul său norfluoxetina se excretă în laptele matern. S-au raportat efecte adverse asupra sugarilor alăptați de mame care luau fluoxetină. Dacă tratamentul cu fluoxetină este considerat necesar, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării. Totuși, dacă alăptarea continuă, se va prescrie doza minimă eficientă de fluoxetină.

##### Fertilitatea

Date din studii pe animale au arătat că fluoxetina poate afecta calitatea spermei (vezi pct. 5.3). Raportări de cazuri la oameni tratați cu unele ISRS au evidențiat faptul că efectele asupra calității spermei sunt reversibile. Impactul asupra fertilității la om nu a fost demonstrat până în prezent.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deși s-a demonstrat că fluoxetina nu afectează performanța psihomotorie la voluntarii sănătoși, orice medicament psihoactiv poate tulbura judecata sau performanța. Pacienții trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea unor mașini/dispozitive riscante, dacă nu sunt siguri că performanța nu este afectată.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu fluoxetină au fost cefalee, greață, insomnie, fatigabilitate și diaree.

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse observate în studiile clinice (n = 9297) și din raportările spontane. Unele dintre aceste reacții adverse sunt comune cu alte ISRS.



Frecvența apariției: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), necunoscută (a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			
			Trombocitopenie Neutropenie Leucopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
			Reacție anafilactoidă Boala serului
<i>Tulburări endocrine</i>			
			Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic
<i>Metabolism și tulburări de nutriție</i>			
	Scăderea apetitului <sup>1</sup>		Hiponatremie
<i>Tulburări psihiatrice</i>			
Insomnie <sup>2</sup>	Anxietate Nervozitate Neliniște Tensiune Scăderea libidoului <sup>3</sup> Tulburări de somn Vise anormale <sup>4</sup>	Depersonalizare Reacție maniacală Euforie Tulburări de gândire Tulburări ale orgasmului <sup>5</sup> Bruxism Ideație și comportament suicidar <sup>6</sup>	Hipomanie Manie Halucinații Agitație Atacuri de panică Confuzie Disfemie Agresivitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Cefalee	Tulburări de concentrare Amețeli Disgeuzie Letargie Somnolență <sup>7</sup> Tremor	Hiperactivitate psihomotorie Dischinezie Ataxie Tulburări de echilibru Mioclonii Dificultăți de memorare	Convulsii Acatizie Sindrom bucoglosal Sindrom serotoninic
<i>Tulburări oculare</i>			
	Vedere neclară	Midriază	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
		Tinitus	
<i>Tulburări cardiace</i>			
	Palpitații Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (QTcF)		Aritmie ventriculară inclusiv torsada vârfurilor

	≥450 msec) <sup>8</sup>		
<i>Tulburări vasculare</i>			
	Înroșirea feței <sup>9</sup>	Hipotensiune arterială posturală	Vasculită Vasodilatație
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
	Căscat	Dispnee Epistaxis	Faringită Evenimente pulmonare (incluzând procese inflamatorii de histopatologie nespecifică și/sau fibroză) <sup>10</sup>
<i>Tulburări gastrointestinale</i>			
Diaree Greață	Vărsături, Dispepsie Uscăciunea gurii	Disfagie Hemoragie gastrointestinală <sup>11</sup>	Durere esofagiană
<i>Tulburări hepato-biliare</i>			
			Hepatită idiosincrazică
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
	Erupții cutanate <sup>12</sup> Urticarie Prurit Hiperhidroză	Alopecie Tendință crescută la echimoze Transpirații reci	Edem angioneurotic echimoze Fotosensibilitate Purpură Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell)
<i>Afecțiuni musculo-scheletice, alte țesutului conjunctiv și ale oaselor</i>			
	Artralгии	Spasme musculare	Mialgii
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
	Micțiuni frecvente <sup>13</sup>	Disurie	Retenție urinară Tulburări de micțiune
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</i>			
	Hemoragii în sfera ginecologică <sup>14</sup> Disfuncție erectilă Tulburări de ejaculare <sup>15</sup>	Disfuncții sexuale	Galactoree Hiperprolactinemie Priapism
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Fatigabilitate <sup>16</sup>	Senzație de nervozitate Frisoane	Stare generală de rău Senzații anormale Senzații de rece Senzații de cald	Hemoragii ale mucoaselor
<i>Investigații diagnostice</i>			
	Scădere în greutate	Valori crescute ale transaminazelor Valori crescute ale gama-glutamiltransferazei	

- <sup>1</sup>Inclusiv anorexie
- <sup>2</sup>Inclusiv insomnie de trezire (dimineața devreme), insomnie de adormire, insomnie medie
- <sup>3</sup>Inclusiv pierderea libidoului
- <sup>4</sup>Inclusiv coșmaruri
- <sup>5</sup>Inclusiv anorgasmie
- <sup>6</sup>Inclusiv suicid, depresie suicidară, autovătămare intenționată, ideație de autovătămare, comportament suicidar, ideație suicidară, tentative de sinucidere, gânduri morbide, comportament autodistructiv. Aceste simptome pot fi cauzate de afecțiunea subiacentă.
- <sup>7</sup>Inclusiv hipersomnie și sedare
- <sup>8</sup> Pe baza valorilor ECG înregistrate în cadrul studiilor clinice
- <sup>9</sup>Inclusiv bufeuri
- <sup>10</sup>Inclusiv atelectazie, pneumopatie interstițială, pneumonită
- <sup>11</sup>Inclusiv sângerări gingivale frecvente, hematemeză, hematochezie, hemoragii rectale, diaree hemoragică, melenă și ulcer gastric hemoragic
- <sup>12</sup>Inclusiv eritem, erupție exfoliativă, erupție caldă, erupție, erupție eritematoasă, erupție foliculară, erupție generalizată, erupție maculară, erupție maculo-papulară, erupție morbiliformă, erupție papulară, erupție pruriginoasă, erupție veziculară, eritem ombilical
- <sup>13</sup>Inclusiv polachiurie
- <sup>14</sup>Inclusiv hemoragie de col uterin, disfuncție uterină, sângerare în sfera uterină, hemoragii genitale, menometroragii, menoragie, metroragie, polimenoree, hemoragie postmenopauză, hemoragie uterină, hemoragie vaginală
- <sup>15</sup>Inclusiv eșec al ejaculării, disfuncții în ejaculare, ejaculare prematură sau întârziată, ejaculare retrogradă
- <sup>16</sup>Inclusiv astenie

Cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în timpul tratamentului cu fluoxetină sau la scurt timp după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții spaciale pentru utilizare).

*Fracturi osoase:* studii epidemiologice, conduse în special la pacienți cu vârsta de 50 ani sau mai mult, au evidențiat un risc crescut de fracturi osoase în rândul pacienților care urmau tratament cu ISRS și cu antidepressive triciclice. Mecanismul care duce la acest risc este necunoscut.

*Simptome de abțință apărute la întreruperea tratamentului cu fluoxetină:* întreruperea tratamentului cu fluoxetină determină de obicei simptome de abțință. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt amețea, tulburări senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), astenie, agitație sau anxietate, greață și/sau vomă, tremor și dureri de cap. În general aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși la unii pacienți pot căpăta o intensitate severă și/sau prelungită (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții spaciale pentru utilizare). În consecință, atunci când tratamentul cu Prozac nu mai este necesar, se recomandă întreruperea graduală prin scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1):*

Reacții adverse suplimentare au fost observate în special în această populație și sunt descrise mai jos.

În studii clinice pediatrie s-a observat mai frecvent comportament asociat suicidului (tentativă de suicid și ideație suicidară) și ostilitate în rândul copiilor și adolescenților tratați cu antidepressive față de placebo.

Au fost raportate reacții maniacale (2,6% pentru pacienții tratați cu fluoxetină față de 0% pentru placebo), inclusiv manie și hipomanie, majoritatea ducând la întreruperea tratamentului. Acești pacienți nu au avut episoade anterioare de manie/hipomanie.

Cazuri izolate de retardare a creșterii au fost de asemenea raportate în utilizarea clinică (vezi, de asemenea, pct 5.1).

În studiile clinice pediatrice, tratamentul cu fluoxetină a fost asociat cu o frecvență crescută de apariție a epistaxisului și cu o scădere a nivelurilor fosfatazei alcaline.

În cadrul utilizării clinice pediatrice au fost raportate cazuri izolate de reacții adverse ce indicau întârzierea potențială a maturării sexuale sau disfuncție sexuală (vezi, de asemenea, pct. 5.3).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Cazurile de supradozaj ale fluoxetinei ca medicament unic au obișnuit evoluție benignă. Simptomele supradozajului au inclus greață, vărsături, convulsii, disfuncții cardiovasculare variind de la aritmii asimptomatice (inclusiv cu originea în nodul atrioventricular și aritmii ventriculare) sau modificări pe EKG sugestive pentru prelungirea intervalului QTc, la stop cardiac (inclusiv cazuri foarte rare de torsada vârfurilor), disfuncții pulmonare precum și semne de alterare a stării SNC variind de la excitație până la comă. Mortalitatea atribuită supradozajului cu fluoxetină, ca unic medicament, a fost extrem de rară. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a funcțiilor vitale, împreună cu tratament simptomatic și măsuri de susținere. Nu se cunoaște un antidot specific.

Este improbabil ca diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și exsanguinoperfuzia să fie benefice. Cărbunele activat, care poate fi utilizat împreună cu sorbitolul, poate fi la fel de eficace sau mai mult decât provocarea de vărsături sau spălătura gastrică. În tratamentul supradozajului se va lua în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente. La pacienții care au luat cantități excesive de antidepresiv triciclic poate fi necesară o perioadă mai lungă de supraveghere medicală strictă, dacă sunt sub tratament cu fluoxetină sau au primit recent medicamentul.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06AB03.

Fluoxetina este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, fapt care explică, probabil, mecanismul ei de acțiune. Fluoxetina este lipsită, practic, de afinitate pentru alți receptori, cum ar fi receptorii  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - și  $\beta$ -adrenergici, serotoninici, dopaminergici, histaminergici H<sub>1</sub>, muscarinici și GABA-ergici.

#### Episoade depresive majore

S-au efectuat studii clinice controlate, versus placebo și comparator activ, la pacienți diagnosticați cu episod depresiv major. Conform aprecierii după scala de depresie Hamilton (HAM-D) fluoxetina a fost semnificativ mai eficace decât placebo. În aceste studii fluoxetina a demonstrat o rată de răspuns (definită prin reducerea cu 50% a scorului HAM-D) și de remisie a simptomatologiei semnificativ superioară față de placebo.

În studiile cu doză fixă la pacienți cu depresie majoră s-a înregistrat o curbă plată de răspuns în funcție de doză ceea ce sugerează că doze mai mari decât cea recomandată nu aduc avantaje din punct de

vedere al eficacității. Totuși experiența clinică a demonstrat că creșterea dozelor poate fi benefică la unii pacienți.

Tulburarea obsesiv-compulsivă: în studii clinice de administrare pe termen scurt (24 săptămâni), fluoxetina a fost semnificativ mai eficace decât placebo. S-a demonstrat un efect terapeutic la doza de 20 mg/zi; de asemenea, s-a observat că doze superioare (40-60 mg/zi) dau o rată superioară de răspuns. Studiile clinice realizate pe termen lung (trei studii de extensie pe termen scurt și un studiu pentru prevenția recăderilor) nu au putut confirma eficacitatea pe termen îndelungat.

Bulimia nervoasă: în cursul studiilor clinice pe termen scurt (în medie 16 săptămâni) realizate pe pacienți tratați ambulator pentru bulimie nervoasă (conform criteriilor diagnostice ale DSM-III-R), fluoxetina în doză de 60 mg/zi a fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea hiperfagiei bulimice, a vomismentelor sau a utilizării laxativelor. Nu s-a putut stabili menținerea eficacității tratamentului pe timp îndelungat.

S-au efectuat două studii clinice placebo controlate, la paciente cu tulburare disforică premenstruală (TDPM), în conformitate cu criteriile de diagnostic DSM-IV. Pacientele au fost incluse dacă au avut simptome de severitate suficientă pentru a afecta funcția socială și profesională și relațiile cu alții. Pacientele care utilizează contraceptive orale au fost excluse. În primul studiu de administrare continuă, 20 mg pe zi timp de 6 cicluri, ameliorarea a fost observată în parametrul principal de eficacitate (iritabilitate, anxietate și disforie). În al doilea studiu, cu administrare intermitentă în faza luteală (20 mg pe zi, timp de 14 zile) timp de 3 cicluri, ameliorarea a fost observată în parametrul principal de eficacitate (înregistrarea zilnică a scorului severității problemelor). Cu toate acestea, concluzii definitive privind eficacitatea și durata tratamentului nu pot fi trase din aceste studii.

Episoade depresive majore (copii și adolescenți): S-au efectuat studii clinice comparate cu placebo la adolescenți și copii (vârsta peste 8 ani). S-a demonstrat în două studii clinice pivot pe termen scurt că Prozac, într-o doză de 20 mg, este semnificativ mai eficace decât placebo, măsurat prin reducerea scorurilor totale pe scala Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) și a scorurilor pe scala Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I). În ambele studii pacienții îndeplineau criteriile de boală depresivă majoră moderată până la severă (DSM-III sau DSM-IV) în cadrul a trei evaluări efectuate de către medici specialiști în psihiatrie infantilă. Eficacitatea în studiile cu fluoxetină poate depinde de includerea unei populații selectate de pacienți (cea care nu a avut o recuperare spontană într-o perioadă de 3-5 săptămâni și a căror depresie a persistat în fața atenției considerabile). Există doar date limitate referitoare la siguranță și eficacitate după mai mult de 9 săptămâni de tratament. În general, eficacitatea fluoxetinei a fost modestă. Ratele de răspuns (pe obiectivul primar, definit ca scăderea cu 30% a scorului CDRS-R) au demonstrat o diferență statistic semnificativă în unul din cele două studii pivot (58% pentru fluoxetină față de 32% pentru placebo,  $P=0,013$  și 65% pentru fluoxetină față de 54% pentru placebo,  $P=0,093$ ). În aceste două studii modificările medii absolute ale scorului CDRS-R de la începutul până la sfârșitul studiului au fost de 20 pentru fluoxetină față de 11 pentru placebo,  $P=0,002$  și de 22 pentru fluoxetină față de 15 pentru placebo,  $P<0,001$ .

#### **Efecte asupra creșterii (copii și adolescenți), vezi pct 4.4 și 4.:**

După 19 săptămâni de tratament, pacienții copii și adolescenți tratați cu fluoxetine în cadrul unui studiu clinic au câștigat în medie cu 1,1 cm mai puțin în înălțime ( $p=0,004$ ) și cu 1,1 kg mai puțin în greutate ( $p=0,008$ ) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Într-un studiu observational controlat retrospectiv cu o perioadă de tratament cu fluoxetine de 1,8 ani, nu au existat diferențe de creștere în înălțime sau greutate între grupul de pacienți copii și adolescenți tratați cu fluoxetină și grupul de control (0,0 cm,  $p=0,9673$ )

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Fluoxetina se absoarbe bine după administrarea orală. Biodisponibilitatea nu este modificată de alimente.

### *Distribuție*

Fluoxetina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (aproximativ 95%) și este larg distribuită în organism (volum de distribuție: 20-40 l/kg). Concentrațiile plasmatică de echilibru se realizează după câteva săptămâni de tratament. În cazul tratamentului prelungit, concentrațiile plasmatică de echilibru sunt similare celor constatate la 4-5 săptămâni.

### *Metabolizare*

Fluoxetina are un profil farmacocinetic non-linear cu efect de prim pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă se atinge după 6-8 ore. Fluoxetina este metabolizată extensiv în ficat de către CYP2D6 formând prin des-metilare metabolitul activ norfluoxetina (desmetilfluoxetină).

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire prin eliminare al fluoxetinei este de 4-6 zile, iar cel al metabolitului său activ este de 4-16 zile. Timpii lungi de înjumătățire prin eliminare determină persistența produsului în organism timp de 5-6 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Eliminarea se face în principal pe cale renală (aproximativ 60%). Fluoxetina se excretă în laptele matern.

### *Populații la risc*

- Vârstnici: Parametrii farmacocinetici nu sunt modificați la pacienții sănătoși vârstnici față de tineri.
- Copii și adolescenți: Concentrația medie a fluoxetinei la copii este de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată la adolescenți, în timp ce concentrația medie de norfluoxetină este de 1,5 ori mai mare. Concentrațiile de echilibru plasmatic sunt dependente de greutate și sunt mai mari la copiii cu greutate mică (vezi 4.2). Ca și la adulți, fluoxetina și norfluoxetina s-au acumulat extensiv după administrarea orală multiplă, concentrațiile plasmatică de echilibru fiind atinse după 3-4 săptămâni de administrare orală zilnică.
- Insuficiență hepatică: În caz de insuficiență hepatică (ciroză alcoolică), timpii de înjumătățire prin eliminare ai fluoxetinei și norfluoxetinei cresc, putând atinge 7 respectiv 12 zile. Se recomandă o scădere a dozajului sau creșterea intervalului dintre doze.
- Insuficiență renală: După administrarea unei doze unice de fluoxetină la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (anurie) parametrii farmacocinetici nu au fost modificați față de pacientul sănătos. Cu toate acestea, în cazul administrărilor repetate, s-a remarcat o creștere a platoului concentrațiilor plasmatică la starea de echilibru.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există dovezi de carcinogenitate, genotoxicitate în urma studiilor *in vitro* sau la animale de laborator.

### *Studii pe animale adulte*

Într-un studiu de 2 generații de reproducere la șobolan, fluoxetina nu a produs efecte adverse asupra împerecherii sau fertilității la șobolani, nu a fost teratogen, și nu a afectat creșterea, dezvoltarea, sau parametrii de reproducere a puilor.

Concentrațiile din dieta au furnizat doze aproximativ echivalente cu 1,5, 3,9 și 9,7 mg fluoxetină/kg greutate corp.

Șoarecii masculi tratați zi de zi, timp de 3 luni, cu fluoxetină în dieta cu o doză de aproximativ 31 mg/kg corp, au prezentat scăderi în greutate ale testiculelor și hipospermatogeneză. Cu toate acestea, acest nivel al dozei a depășit doza maximă tolerată (DMT), fiind observate semne semnificative de toxicitate.

### *Studii pe animale tinere*

Într-un studiu de toxicologie juvenilă la șobolani CD, administrarea a 30 mg/kg/zi de clorhidrat de fluoxetină în perioada postnatală (zilele 21-90) a determinat degenerescență testiculară ireversibilă și necroză testiculară, vacuolizarea epiteliului epididimal, lipsa de maturare și de activitate a tractului reproductiv feminin și scăderea fertilității. S-au înregistrat întârzieri ale maturării sexuale la masculi (10 și 30 mg/kg/zi) și femele (30 mg/kg/zi). Semnificația acestor observații este necunoscută la om. Șobolani cărora li s-a administrat 30 mg/kg/zi au avut de asemenea scăderea lungimii femurului față de loturile de control, precum și degenerescența musculaturii scheletale, necroză și regenerare. La doze de 10 mg/kg/zi, nivelurile plasmatice atinse la animal au fost de 0,8-0,9 ori (fluoxetină) și 3,6-23,2 ori (norfluoxetină) mai mari față de cele atinse în mod obișnuit la pacienții pediatrici.

Un studiu pe șoareci tineri a indicat că inhibarea transportorului de serotonină inhibă formarea de țesut osos. Această observație pare a fi susținută de observațiile clinice. Reversibilitatea acestui efect nu a fost stabilită.

Alt studiu pe șoareci tineri (tratați între zilele 4-21 postnatal) a demonstrat că inhibarea transportorului de serotonină are efecte de lungă durată asupra comportamentului șoarecilor. Nu există informații dacă efectul este reversibil. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei observații.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină,  
Zaharină sodică,  
Manitol,  
Sorbitol,  
Aromă de anason,  
Aromă de peppermint,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
Amidon de porumb (pregelatinizat),  
Stearil fumarat de sodiu,  
Crospovidonă.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister PVC-PE-PCTFE/Al a câte 14 comprimate dispersabile  
Cutie cu 2 blistere PVC-PE- PCTFE/Al a câte 14 comprimate dispersabile

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly S.A.,  
Avda de la Industria 30,  
28108 Alcobendas Madrid,  
Spania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11794/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.