KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOULZAC 20 mg/5 mL oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 5 mL oral çözelti 20 mg fluoksetine eşdeğer miktarda 22,36 mg fluoksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Her 5 mL'de 3 g sukroz bulunur.
Her 5 mL'de 0,005 g benzoik asit bulunur.
Her 5 mL'de 0,005 g etanol bulunur.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti
Berrak, hafif sarımsı, nane aromalı çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler:
SOULZAC depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve bulimia nervoza tedavisinde endikedir.

8 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar;
4-6 seans psikoterapiye yanıt vermeyen orta ila şiddetli majör depresif bozukluk tedavisinde endikedir. Orta ila şiddetli majör depresif bozukluğu olan bir çocuğa veya adolesana yalnızca psikoterapi ile birlikte kullanımı önerilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Yetişkinler
Depresyon
Erişkinler ve yaşlılarda: Günde 20 mg'lık doz önerilmektedir. Doz, tedavi başlangıcından sonraki 3-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve eğer gerekliyse ayarlanmalı ve bundan sonra klinik olarak uygun doza karar verilmelidir. Daha yüksek dozlarda istenmeyen etkilerin görülme olasılığı artsa da 20 mg'lık dozun yeterli olmadığı bazı hastalarda doz kademeli olarak maksimum 60 mg'a kadar artırılabilir (bkz. Bölüm 5.1). Doz ayarlaması bireysel hasta bazında, hastanın minimum etkin dozu alacağı şekilde dikkatlice yapılmalıdır.

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

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB):
Erişkinler ve yaşlılarda: Günde 20 mg'lık doz önerilmektedir. Daha yüksek dozlarda istenmeyen etkilerin görülme olasılığı artsa da, iki hafta sonunda 20 mg'lık dozun yeterli olmadığı bazı hastalarda doz kademeli olarak maksimum 60 mg'a kadar artırılabilir.

Eğer 10 hafta içinde hiç iyileşme görülmezse, fluoksetin ile tedavi tekrar değerlendirilmelidir. Eğer uygun terapötik cevap 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 eşlik etmesini savunmaktadır. OKB'de uzun süreli etkililik (24 haftadan fazla) kanıtlanmamıştır.

Bulimia nervoza:
Erişkin ve yaşlılarda: Günde 60 mg'lık doz önerilmektedir. Bulimia nervoza'da uzun süreli etkililik (3 aydan fazla) kanıtlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
8 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar (Orta ila şiddetli majör depresif epizod)

Tedavi uzman gözetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir. Başlangıç dozu, 2,5 mL SOULZAC oral çözeltiyi olarak verilen 10 mg/gün'dür. Hastayı en düşük etkili dozda tutmak için doz ayarlamaları bireysel olarak dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Bir ila iki hafta sonra, doz günde 20 mg'a yükseltilebilir. 20 mg'ın üzerindeki günlük dozlarda klinik çalışma deneyimi düşüktür. 9 haftadan sonraki tedaviyle ilgili yalnızca sınırlı veri bulunmaktadır.

Düşük kilolu çocuklar:
Daha düşük kilolu çocuklarda daha yüksek plazma seviyeleri nedeniyle, terapötik etki daha düşük dozlarla elde edilebilir (bkz. bölüm 5.2).

Tedaviye yanıt veren pediyatrik hastalarda 6 ay sonra tedaviye devam edilmesi gerekliliği gözden geçirilmelidir. 9 hafta içinde klinik yarar sağlanamazsa, tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama sıklığı 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 şekli:
Oral kullanım içindir. Fluoksetin tek başına ya da bölünmüş dozlar halinde, aç ya da tok karnına oral yoldan uygulanabilir.

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

Kapsül ve oral çözelti dozaj formları biyoeşdeğerdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
Karaciğer bozukluğu (bkz. Bölüm 5.2) veya beraber kullandıkları ilaçların SOULZAC ile etkileşime girme olasılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5) dozun ya da doz sıklığının azaltılması (örn. gün aşırı 20 mg) düşünülmelidir.

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

Pediyatrik popülasyon:
8 yaşın altında SOULZAC kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Dozu artırırken dikkat edilmesi ve günlük dozun genelde 40 mg'ı aşmaması tavsiye edilir. Maksimum tavsiye edilen doz günde 60 mg'dır.

SOULZAC tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları:
Tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. SOULZAC 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 aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.
Fluoksetinin irreversibl, seçici olmayan monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) (örn. iproniazid) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Fluoksetinin kalp yetmezliğinde kullanılan metoprolol ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Pimozid: Hastalarda pimozid ile birlikte fluoksetin kullanımı kontrendikedir.

Tiyoridazin: Tiyoridazin SOULZAC ile birlikte kullanılmamalıdır ya da SOULZAC kullanımı bırakıldıktan en az 5 hafta sonra kullanılmalıdır.

Fluoksetinin geri dönüşümlü bir MAOİ (örn. Moklobemid) ile kombinasyonu önerilmemektedir. Fluoksetin ile tedavi, geri dönüşümlü bir MAOİ'nin kesilmesinden sonraki gün başlanabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda, ilaç dozunun artırılma/azaltılma 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. 8 yaşın altındaki çocuklarda SOULZAC kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon- 18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlar:
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) (sertralin, sitalopram, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin gibi) ve diğer yeni antidepresanların (venlafaksin, mirtazapin) gerek yetişkin gerekse çocuklarda kullanımlarında, tedavinin özellikle ilk haftalarında ajitasyon şeklinde zarar verici davranış değişikliklerine neden olabilir. Plaseboyla karşılaştırmalı olarak antidepresanlarla tedavi olan çocuklar ve adolesanlarda yapılan klinik çalışmalarda en yaygın olarak intiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düşüncesi) ve saldırgan tutum ve davranışlar (ağırlıklı olarak agresyon, karşı gelme ve öfke) gözlenmiştir. SOULZAC yalnızca orta ila şiddetli majör depresif atakların tedavisi için 8 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmalı ve diğer endikasyonlarda kullanılmamalıdır. Eğer klinik ihtiyaca dayanarak, tedavi kararı yine de alınmışsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle izlenmelidir. Bunun yanı sıra, çocuklar ve adolesanlardaki büyüme, cinsel olgunlaşma, bilişsel, duygusal ve davranışsal gelişime ait etkilerin dahil olduğu uzun- süreli güvenlilikle ilişkili çok

sınırlı kanıt bulunmaktadır (bkz Bölüm 5.3).

19 haftalık klinik çalışmada fluoksetinle tedavi edilen çocuklar ve adolesanların kilo ve boy artışında 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/adolesan 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, SOULZAC 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 artış olan hastalarda tedavi kesilmelidir. Stabil olmayan nöbet bozukluğu/epilepsisi bulunan hastalarda fluoksetin kullanımından kaçınılmalı ve hastalığı kontrol altında olan epilepsi vakaları, fluoksetin kullanımı sırasında yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

*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 aşırı) 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 bulunmamıştır.

Tamoksifen: CYP2D6'nın potent inhibitörü olan fluoksetin, tamoksifen'in en önemli etkin metabolitlerinden biri olan endoksifen'in konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Bu nedenle fluoksetinin tamoksifen tedavisi sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Kardiyovasküler etkiler: Pazarlama sonrası dönemde QT aralığı uzaması ve Torsades 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 vehipomagnezemi, bradikardi, akut miyokardiyal enfarktüs ya da kompanse edilemeyen kalp yetmezliği) veya artmış fluoksetin maruziyeti (ör. hepatik yetmezlik) olan veya QT uzamasını ve/veya Torsades de Pointes'i indüklediği bilinen tıbbi ürünlerle birlikte kullanılan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5)

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

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

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

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme: Depresyon doğası gereği intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilgili olaylar) riskini artırır. Belirgin remisyona kadar bu risk devam eder. İyileşme, 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.

SOULZAC'ın reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlar da, intihar ile ilgili olayların risk artışı ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu durumlar majör depresif bozukluk ile komorbid olabilir. Bu yüzden major depresif bozukluk tedavisi alan hastalarda izlenen aynı önlemler diğer psikiyatrik bozukluklar için tedavi gören hastalarda da izlenmelidir.

İntihar 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 oluşmuştur.

Hastalar yakından izlenmeli ve özellikle risk altında olanlarda tedavinin başlangıcı ve takip eden doz değişikliklerinde ilaç tedavisine devam edilmelidir. Hastalar (ve hastaların bakımlarını yapanlar), 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 başvurmalıdırlar.

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

SSRI tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları: Özellikle tedavide aniden ilaç kesilmesinde 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, duyusal 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 bazı bireylerde uzun sürmesine rağmen (2-3 ay ya da daha fazla) genellikle kendiliğinden iyileşir ve 2 hafta içinde ortadan kalkar. Bu nedenle SOULZAC 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 seyrek olarak görülür. SSRI'lar veya serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)'lar postpartum hemoraji riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.6, 4.8). 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, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların çoğu, aspirin ve Non Steroidal Antienflematuar İlaçlar (NSAİİ'ler)) veya kanama riskini artıran diğer ilaçlarla ve kanama bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda kullanımı sırasında dikkatli olunması gerekir (bkz. Bölüm 4.5.)

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

Cinsel işlev bozukluğu: SSRI'lar cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI'ların kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği, uzun süren cinsel işlev bozukluğuna ilişkin raporlar bulunmaktadır.

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

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 (bkz. Bölüm 4.5). Bu sendromlar hayatı tehdit edici durumlarla sonuçlandığından, bu olaylar (hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşamsal belirtilerde olası ani dalgalanmalarla birlikte otonomik instabilite, deliryum ve koma yönünde ilerleyen konfüzyon, iritabilite, aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleri gibi değişik semptomlarla karakterize) görüldüğünde tedavi kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

İrreversibl, seçici olmayan monoamin oksidaz inhibitörleri (örn. iproniazid):
SSRI'ların irreversibl, seçici olmayan bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) ile birlikte kullanıldığı hastalarda bazı ciddi ve bazen ölümle sonuçlanabilen reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir.

Bu vakalarda serotonin sendromuna benzer (nöroleptik malign sendromu ile karıştırılabilen veya teşhis edilebilen) özellikler görülmüştür. Siproheptadin veya dantrolen bu tür reaksiyonları geçiren hastalar için yararlı olabilir. MAOİ'lerle ilaç etkileşim semptomları: hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşamsal belirtilerde olası hızlı dalgalanmalarla birlikte otonomik instabilite, deliryum ve koma yönünde ilerleyen konfüzyon, iritabilite ve aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir.

Bu nedenle, fluoksetinin irriversibl, seçici olmayan MAOİ'lerle birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İrreversibl, seçici olmayan MAOİ'lerinin iki hafta süreli etkisinden dolayı fluoksetin tedavisi bu ilaçlarla tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra başlanmalıdır. Benzer olarak, fluoksetin tedavisinin kesilip irriversibl, seçici olmayan MAOİ tedavisine başlanmadan en az 5 haftalık bir süre geçmelidir.

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 oluşma riski artabilir. Bu nedenle, eğer fluoksetin bu tür ilaçları kullanan hastaların tedavi rejimine eklenirse, önceden kullanılmakta olan ilaçlarda dozun azaltılmasına ihtiyaç duyulabileceği dikkate alınmalıdır.

Sukroz
SOULZAC 20 mg/5 mL oral çözelti sukroz içerir: Fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukroz-izomaltoz yetmezliği gibi nadir kalıtımsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdırlar.

Benzoik asit
SOULZAC 20 mg/5 mL oral çözelti benzoik asit içerir. Benzoik asit yeni doğmuş bebeklerde (4 haftalık olana kadar) sarılık riskini arttırabilir.

Etanol
Bu ürünün tatlandırılmasında kullanılan nane aromasında küçük miktarda (doz başına 5 mg) etanol bulunmaktadır. Bu ilaç, her bir dozda 5 mg/5 mL (%0,1 w/v)'e eşdeğer 5 mg alkol (etanol) içerir. Bu ilaçtaki doz miktarı, 0,125 mL bira veya 0,05 mL şaraba eşdeğerdir.

Bu ilaçtaki az miktarda alkolün fark edilir bir etkisi olmayacaktır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Yarılanma ömrü: Farmakokinetik ya da farmakodinamik ilaç etkileşimleri değerlendirilirken fluoksetin ve norfluoksetinin uzun eliminasyon yarılanma ömürleri (bkz. Bölüm 5.2) dikkate alınmalıdır. (örn. Fluoksetinden diğer antideprasanlara geçerken).

Kontrendike kombinasyonlar:
İrreversibl, seçici olmayan monoamin oksidaz inhibitörleri (örn. iproniazid):
SSRI'ların irreversibl, seçici olmayan bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) ile birlikte kullanıldığı hastalarda bazı ciddi ve bazen ölümle sonuçlanabilen reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir.

Bu vakalarda serotonin sendromuna benzer (nöroleptik malign sendromu ile karıştırılabilen veya teşhis edilebilen) özellikler görülmüştür. Siproheptadin veya dantrolen bu tür reaksiyon geçiren hastalar için yararlı olabilir. MAOİ'lerle ilaç etkileşim semptomları: hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşamsal belirtilerde olası hızlı dalgalanmalarla birlikte otonomik instabilite, deliryum ve koma yönünde ilerleyen konfüzyon, iritabilite ve aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir.

Bu nedenle, fluoksetinin irriversibl, seçici olmayan MAOİ'lerle birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İrreversibl, seçici olmayan MAOİ'lerinin iki hafta süreli etkisinden dolayı fluoksetin tedavisi bu ilaçlarla tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra başlanmalıdır. Benzer olarak, fluoksetin tedavisinin kesilip irriversibl, seçici olmayan MAOİ tedavisine başlanmadan en az 5 haftalık bir süre geçmelidir.

Kalp yetmezliğinde metoprolol kullanımı: Aşırı bradikardinin de dahil olduğu metoprolol advers olaylarının riski; fluoksetinin, metoprololün metabolizmasını inhibe etmesi nedeniyle artabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Önerilmeyen kombinasyonlar:
Tamoksifen: CYP2D6 inhibitörleriyle tamoksifenin farmakokinetik etkileşiminde, tamoksifenin daha etkili formlarının, örn.: endoksifen, plazma düzeylerinde %65-75 azalma olduğu literatürde bildirilmiştir. Bazı SSRI antidepresanlarla birlikte kullanımında tamoksifenin etkililiğinde azalma olduğu yapılan bazı çalışmalarda rapor edilmiştir. Tamoksifenin azalmış etkisi göz ardı edilemeyeceği için CYP2D6'nın güçlü inhibitörleriyle (fluoksetin dahil) birlikte kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Alkol: Yapılan testlerde fluoksetin kan alkol düzeylerini ya da alkolün etkilerini arttırmamıştır. Ancak SSRI'larla birlikte alkol kullanımı önerilmez.

Linezolid ve metiltiyoninyum klorürün (metilen mavisi) de dahil olduğu MAOİ-A: Diyare, taşikardi, terleme, titreme, konfüzyon ya da koma dahil serotonin sendrom riski. Fluoksetinin bu etkin maddelerle birlikte kullanımından kaçınılamazsa, yakın klinik takip yapılmalıdır ve birlikte kullanılan ajanlara daha düşük önerilen dozlarda başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Mekitazin: Mekitazin advers olaylarının (QT aralığının uzaması gibi) riski, mekitazin metabolizmasının fluoksetin tarafından inhibe edilmesinden dolayı artabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:
Fenitoin: Fluoksetinle birlikte kullanıldığında fenitoinin kan düzeylerinde değişiklik gözlenmektedir. Bazı vakalarda toksisite belirtileriyle karşılaşılmıştır. Eş zamanlı fenitoin

kullanımında ilacın dozu konservatif titrasyon programıyla azaltılmalı ve hastanın klinik durumu izlenmelidir.

Serotonerjik ilaçlar (lityum, tramadol, triptanlar, triptofan, selejilin (MAOİ-B), St. John's Wort (Hypericum perforatum)):
SSRI'lar, serotonerjik etkisi de olan ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında hafif serotonin sendromu bildirilmiştir. Bu nedenle, fluoksetinin bu ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalı, yakın ve daha sık klinik izleme yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

QT aralığı uzaması:
Fluoksetin ve QT aralığını uzatan diğer ilaçlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılmamıştır. Fluoksetinin ve diğer ilaçların aditif etkisi göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle fluoksetin, Sınıf IA ve III antiaritmikler, antipsikotikler (örn.: fenotiyazin türevleri, pimozid, haloperidol), trisiklik antidepresanlar, bazı antimikrobiyal ajanlar (örn.: sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin I.V., pentamidin) antimalaryal tedavi özellikle halofantrin, bazı antihistaminikler (astemizol, mizolastin) gibi QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 4.9).

Hemostaza etki eden ilaçlar (oral antikoagülanlar, mekanizmaları ne olursa olsun, aspirin ve NSAİİ'ler dahil platelet antiagreganları):
Kanama artışı riski. Klinik izleme ve oral antikoagülanlarla daha sık INR takibi yapılmalıdır. Fluoksetin tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra doz ayarlaması uygun olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Siproheptadin: Siproheptadinle birlikte kullanıldığında fluoksetinin azalmış antidepresan etkisi ile ilgili bireysel olgu raporları bulunmaktadır.

Hiponatremiye yol açan ilaçlar: Hiponatremi fluoksetinin istenmeyen etkilerinden biridir. Hiponatremi ile ilgili diğer ajanlarla (örn. diüretikler, desmopresin, karbamazepin ve okskarbazepin) birlikte kullanıldığında riskin artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Epileptojenik eşiği azaltan ilaçlar: Nöbetler fluoksetinin istenmeyen etkilerinden biridir. Epileptojenik eşiği azaltabilen diğer ajanlarla (örn. trisiklik antidepresanlar, diğer SSRI'lar, fenotiyazinler, butirofenonlar, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) birlikte kullanıldığında riskin artmasına neden olabilir.

CYP2D6 ile metabolize olan diğer ilaçlar: Fluoksetin, CYP2D6 enziminin güçlü bir inhibitörüdür; bu nedenle dar terapötik indekse sahip olan ilaçlar (flekainid, propafenon ve nebivolol gibi) ve titre edilenler ve aynı zamanda atomoksetin, karbamazepin, trisiklik

antidepresanlar ve risperidon başta olmak üzere aynı enzim sistem sistemiyle metabolize edilen ilaçlarla beraber alınırsa ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Bunlar doz aralıklarının en alt noktasında başlatılmalı veya bu noktaya ayarlanmalıdır. Bu, eğer fluoksetin önceki 5 hafta içerisinde alındıysa da uygulanabilir.

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

Proteine bağlanma: Fluoksetinin plazma proteinlerine güçlü bağlanması nedeniyle proteine güçlü bağlanan bir başka ilacı kullanan hastaya fluoksetin uygulanması her iki ilacın plazma konsantrasyonlarında değişikliğe neden olabilir.

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 gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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.

Fluoksetinin plasentayı geçtiği ve yeni doğan üzerinde advers etki olasılığı olduğundan SOULZAC gebelik döneminde, ancak potansiyel yararlar fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla olduğu sürece kullanılmalıdır. Gebelik sırasında tedavinin birden kesilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda gebeliğin birinci trimesterinde fluoksetin kullanımının

kardiyovasküler defekt riskini artırdığı belirtilmektedir. Mekanizma bilinmemektedir. Veriler gebelik sırasında annenin fluoksetin maruziyeti sonrası, çocukta 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 kullanımında yeni doğanda potansiyel dirençli pulmoner hipertansiyon riskini artırabilmektedir. Gözlenen risk yaklaşık 1000 gebelik başına 5 vakadır. Genel popülasyonda 1000 gebelik başına 1-2 dirençli pulmoner hipertansiyon vakası oluşur.

Gözlemsel veriler, doğumdan önceki ay içinde SSRI/SNRI maruziyetini takiben postpartum hemoraji riskinin arttığını (2 kattan az) göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8). Fluoksetinin gebelik sırasında kullanılması durumunda, özellikle gebeliğin son evresinde ya da doğum başlamadan hemen önce kullanımında bebeklerde iritabilite, tremor, hipotoni, sürekli ağlama, emmekte veya uyumada zorluk gibi bazı etkiler görüldüğünden dikkat edilmelidir. Bu belirtiler ya serotonerjik etkileri ya da yoksunluk sendromunu işaret eder. Oluşma zamanı ve bu belirtilerin süresi fluoksetinin (4-6 gün) ve etkin metaboliti olan norfluoksetinin (4-16 gün) uzun yarı ömrü ile ilişkili olabilir.

Laktasyon dönemi
Fluoksetin ve metaboliti olan norfluoksetin anne sütüne geçer. Tedavi sırasında emzirilen bebeklerde advers olaylar bildirilmiştir. Eğer fluoksetin tedavisi gerekli görülüyorsa, emzirmenin kesilmesi düşünülmelidir, ancak emzirmeye devam edilecekse fluoksetinin en düşük etkili dozu kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan verileri fluoksetinin sperm kalitesini etkileyebildiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).
Bazı SSRI'larla ilgili insan vaka raporları sperm kalitesi üzerine olan etkinin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

İnsan fertilitesi üzerine etkisi şu ana kadar gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
SOULZAC'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur ya da önemsizdir. Sağlıklı gönüllülerde fluoksetinin psikomotor performansı etkilemediği gösterilmiş olsa da, her türlü psikoaktif ilacın karar verme kabiliyetini ya da el becerilerini etkileyebileceği unutulmamalıdır. Hastalar performanslarının etkilenmediğinden emin olana kadar araç ya da tehlikeli makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Fluoksetinle tedavi edilen hastalarda en sık rapor edilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, bulantı, insomnia, yorgunluk ve diyaredir. İstenmeyen etkilerin yoğunluğu ve sıklığı tedavi sürdürüldüğünde azalabilir ve genellikle tedavinin kesilmesine yol açmaz.

Aşağıda belirtilen sıklıklar yetişkinlerdeki (n=9297) klinik araştırmalardan ve spontan bildirimlerden elde edilmiştir.

İstenmeyen etkiler, aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir. Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 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, nötropeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, serum hastalığı

Endokrin hastalıkları
Seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah azalması[1]
Seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Çok yaygın: İnsomnia[2]
Yaygın: Anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk, gerginlik, anormal rüyalar[4], libido azalması[3], uyku bozuklukları
Yaygın olmayan: Depersonalizasyon, keyifli hal, öforik hal, anormal düşünceler, anormal orgazm[5], bruksizm, intihar düşünce ve davranışları[6]
Seyrek: Hipomani, mani, halüsinasyonlar, ajitasyon, panik ataklar, konfüzyon, disfemi, agresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Dikkat bozukluğu, sersemlik hali, tat almada bozukluk, uyuşukluk, uyku hali[7], tremor
Yaygın olmayan: Diskinezi, ataksi, denge bozukluğu, miyoklonus, psikomotor hiperaktivite, hafıza bozukluğu

Seyrek: Konvülziyon, 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, elektrokardiyogramda uzamış QT (QTcF ≥450 milisaniye)[8]
Seyrek: Torsades de Pointes'i de içeren ventriküler aritmi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Yüzde kızarma[9]
Yaygın olmayan: Hipotansiyon
Seyrek: Vaskülit, vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme
Yaygın olmayan: Dispne, epistaksis
Seyrek: Farenjit, pulmoner olaylar (çeşitli histopatoloji ve/veya fibrozisin enflamatuvar prosesleri)[10]

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Diyare, bulantı
Yaygın: Kusma, dispepsi, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: Disfaji, gastrointestinal kanama[11]
Seyrek: Özofagus ağrısı, pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar
Seyrek: İdiyosenkratik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü[12], ürtiker, pruritis, hiperhidroz
Yaygın olmayan: Alopesi, berelenme eğiliminde artış, soğuk terleme
Seyrek: Anjiyoödem, ekimoz, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell Sendromu)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji
Yaygın olmayan: Kas seğirmesi
Seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Sık idrara çıkmak[13]
Yaygın olmayan: Disüri
Seyrek: İdrar retansiyonu, miksiyon bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Jinekolojik kanamalar[14], erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu[15]
Yaygın olmayan: Cinsel işlev bozukluğu[16]
Seyrek: Galaktore, hiperprolaktinemi, priapizm
Bilinmiyor: Postpartum hemoraji[17]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk[18]
Yaygın: Çok gergin hissetme, üşüme
Yaygın olmayan: Halsizlik, anormal hissetme, soğuk hissetme, sıcak hissetme
Seyrek: Mukozal kanama

Araştırmalar
Yaygın: Kilo azalması
Yaygın olmayan: Transaminaz artışı, Gamma-glutamiltransferaz artışı
---
[1]Anoreksiyi içerir.
[2]Sabah erken uyanma, uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlüğü içerir.
[3]Libido kaybını içerir.
[4]Kâbus görmeyi içerir.
[5]Anorgazmiyi içerir.
[6]İntiharı, intihara eğilimli depresyonu, kasıtlı olarak kendine zarar verme düşüncesini, intihar davranışını, intihar düşüncesini, intihar girişimini, sağlıksız düşünceleri içerir. Bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilgili olabilir.
[7]Hipersomni ve sedasyonu içerir.
[8]Klinik çalışmalardaki EKG ölçümlerine göre
[9]Sıcak basmasını içerir.
[10]Atelektaziyi, interstisyel akciğer hastalığını, pnömoniyi içerir.
[11]En sık görülenler: diş eti kanaması, hematemez, hematokezi, rektal hemoraji, hemorajik diyare,

melena ve gastrik ülserhemoraji
[12]Eritem, soyulan döküntü, sıcak döküntüsü, döküntü, eritematoz döküntü, folliküler döküntü, jeneralize döküntü, maküler döküntü, maküler-papüler döküntü, morbilliform döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, vesiküler döküntü, umblikal eritem döküntüyü içerir.
[13]Pollakiüriyi içerir
[14]Serviks hemoraji, uterin disfonksiyonu, uterin kanaması, genital hemoraji, menometroraji, menoraji, metroraji, polimenore, postmenopozal hemoraji, uterin hemoraji, vajinal hemorajiyi içerir.
[15]Ejakülasyon başarısızlığı, ejakülasyon disfonksiyonu, prematür ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyonu içerir.
[16]Bazı durumlarda tedavinin kesilmesi sonrasında devam eden.
[17]Bu olay SSRI/SNRI terapötik sınıfı için bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4, 4.6).
[18]Asteniyi içerir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı
İntihar düşüncesi ve intihar davranışı ya da klinik kötüleşme: İntihar düşüncesi ve intihar davranışı vakaları fluoksetinle tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kemik kırıkları: 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, duyusal 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 SOULZAC 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 sıklıklarla bu popülasyonda advers reaksiyonlar gözlenmekte olup bunların ayrıntıları aşağıda verilmiştir. Bu olaylardaki sıklıklar pediyatrik klinik araştırmalar sırasındaki ilaç maruziyetine dayalıdır (n=610).

Plaseboyla karşılaştırmalı olarak antidepresanlarla tedavi olan çocuklar ve adolesanlarda yapılan pediyatrik klinik çalışmalarda intiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düşüncesi),

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 kullanım sonucu 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 kullanım sonucu rapor edilen izole advers olaylar potansiyel olarak cinsel olgunlaşmada gecikme ya da cinsel işlev bozukluğunu işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli 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 aşımı ve tedavisi
Semptomlar
Fluoksetin tek başına aşırı dozda kullanıldığında genellikle hafif yan etkiler gözlenir. Doz aşımı semptomları arasında bulantı, kusma, nöbetler, asemptomatik aritmilerden (nodal ritim ve ventriküler aritmiler dahil) veya QTc uzamasının göstergesi olan EKG değişikliklerinden kalp durmasına kadar olan (çok nadir Torsades de Pointes vakaları dahil) kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları, pulmoner bozukluklar ve eksitasyondan komaya kadar MSS durum değişiklikleri bulunmaktadır. Tek başına fluoksetin doz aşımından kaynaklandığı bildirilen ölümlerin sayısı son derece düşüktür.

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

Zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve değişim transfüzyonun yararlı olma olasılıkları düşüktür. Aktif kömür, sorbitol ile birlikte kullanılabilir ve kusturma ya da lavaj kadar ya da onlardan daha etkili olabilir. Doz aşımının tedavisinde, hastanın birden fazla ilaç almış olma olasılığı unutulmamalıdır. Aşırı 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: N06AB03

Etki Mekanizması:
Fluoksetin bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür ve etki mekanizması muhtemelen bu özelliğinden kaynaklanmaktadır. Fluoksetin α1-, α2- ve ß-adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, histaminerjik$_1$, muskarinik ve GABA reseptörlerine neredeyse hiç afinite göstermez.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Majör depresyon: Majör depresyonlu hastalarda plasebo ve aktif kontrollü çalışmalar yürütülmüştür. Hamilton Depresyon Oranı Skalası (HAM-D) ile ölçüldüğünde fluoksetinin plasebodan belirgin ölçüde daha etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda fluoksetin plaseboyla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek oranda yanıt (HAM-D değerinde %50 azalma ile tanımlanan) ve remisyon sağlamıştır.

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 nervoza: Kısa dönem çalışmalarda (16 haftanın altında) bulimia nervoza için DSM-III-R (Mental Bozuklukların Diyagnostik ve İstatistiksel Kılavuzu) kriterine uygun ayaktan tedavi gören hastalarda günde 60 mg uygulanan fluoksetin aşırı 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 başkalarıyla iletişim kurma yetersizliği olan ve sosyal veya çalışma hayatında sorun yaşatan şiddette 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 intermitent luteal faz dozlamasında (14 gün boyunca günde 20 mg) birincil

etkinlik parametrelerinde düzelme görülmüştür (Ciddi Problemler Günlük Kaydı skoru). Ancak bu çalışmalardan tedavinin etkililik ve süresi üzerine bir sonuca varılamayabilir.

Pediyatrik Popülasyon:
Majör depresyon vakaları: Çocuklar ve adolesanlarda (8 yaş ve üzeri) yapılan klinik çalışmalar plaseboyla paralel gerçekleştirilmiştir. SOULZAC, 20 mg dozda, 2 kısa 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 Gelişmenin İzlenimi (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) skorlarındaki azalma ile ölçülerek gösterilmiştir. Her iki çalışmada çocuk psikiyatristlerinin üç değişik değerlendirmesiyle orta ile ağır depresif bozukluğu (DSM-III veya DSM-IV) olan hastalar kriterleri karşılamaktadır. Fluoksetin çalışmalarında etkililik seçici hasta popülasyonunun (3-5 haftalık süre içinde spontan olarak iyileşen veya depresyonu önemli ölçüde ilgilenilmesine karşın devam eden) ilavesine bağlı olabilir. 9 haftadan sonraki güvenlilik ve etkililiğe ait sınırlı veri bulunmaktadır. Genelde, fluoksetinin etkililiği azdır. Cevap oranları (primer sonlanım noktası, CDRS-R skorlarında %30 azalma olarak tanımlanır) 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 sonlanım noktasına kadar olan CDRS-R'deki ortalama mutlak değişiklikler 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 flouksetin'le tedavi olan pediyatrik hastaların boy ölçülerinde plasebo ile tedavi olan hastalara oranla ortalama 1,1 cm kısalma (p=0,004) ve vücut ağırlığında 1,1 kg azalma (p=0,008) saptanmıştır.

Retrospektif eşleştirilmiş kontrollü gözlemsel bir çalışmada ortalama olarak 1,8 yıllık fluoksetine maruz kalma sonucu, fluoksetin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda boyda beklenen büyümede, eşleşmiş ve tedavi edilmemiş kontrollerle (0,0 cm, p=0.9673) kıyaslandığında hiçbir fark bulunmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Fluoksetin oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden yüksek oranda emilir. Biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez.

Dağılım: Fluoksetin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (yaklaşık %95) ve yaygın dağılım gösterir (Dağılım Hacmi: 20-40 L/kg). Birkaç haftalık tedaviden sonra kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Uzun süreli tedavideki kararlı durum konsantrasyonları 4- 5

haftalık tedavideki konsantrasyonlara yakındır.

Biyotransformasyon: Fluoksetin karaciğerde ilk geçiş etkisi dolayısıyla doğrusal olmayan bir farmakokinetik profile sahiptir. Doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle 6-8 saat içerisinde ulaşılır. Fluoksetin polimorfik CYP2D6 enzimleri tarafından yüksek oranda metabolize olur. Fluoksetin başlıca karaciğerde metabolize olarak demetilasyonla aktif metaboliti olan norfluoksetine (desmetilfluoksetine) dönüşür.

Eliminasyon: Fluoksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 4-6 gün ve norfluoksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 4-16 gündür. Bu uzun yarılanma ömrü tedavi kesildikten sonra da 5-6 hafta etkinin devam etmesini sağlar. Başlıca (yaklaşık %60) böbreklerle atılır. Fluoksetin anne sütüne geçer.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum
Fluoksetin karaciğerde ilk geçiş etkisi dolayısıyla doğrusal olmayan bir farmakokinetik profile sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği: Hafif, orta ve ağır (anüri) böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz fluoksetin uygulandığında, kinetik parametreler sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında değişmemiştir. Ancak tekrarlanan uygulamalarda, kararlı durum plazma konsantrasyonlarında artış görülebilir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği durumlarında (alkolik siroz), fluoksetin ve norfluoksetin yarılanma ömürleri sırasıyla 7 ve 12 güne uzamıştır. Dozun ya da doz sıklığının azaltılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklardaki ortalama fluoksetin konsantrasyonu adolesanlarda görülenlere göre yaklaşık iki katı, ortalama norfluoksetin konsantrasyonu ise 1,5 katı yüksektir. Kararlı plazma konsantrasyonları vücut ağırlığına bağlıdır ve daha düşük ağırlıklı çocuklarda daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2). Yetişkinlerde olduğu gibi, çoklu oral doz uygulamasını takiben fluoksetin ve nurfluoksetin geniş ölçüde birikmiştir; kararlı durum konsantrasyonları, günlük doz uygulamasının 3 ila 4 haftası içinde elde edilmiştir.

Geriyatrik popülasyon: Kinetik parametreler gençlerle karşılaştırıldığında sağlıklı yaşlılarda değişmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik özellikler
Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İn vitro ya da hayvan çalışmalarında karsinojenite ya da mutajeniteye neden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

Yetişkin hayvan çalışmaları:
2-jenerasyonlu sıçan üreme çalışmasında, fluoksetin sıçanların 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 31 mg/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) aştığı için anlamlı toksisite belirtileri gözlenmiştir.

Juvenil hayvan çalışmaları:
Sıçanlarda 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 sonuçlanmıştır. Erkeklerde (10 ve 30 mg/kg/gün) ve dişilerde (30 mg/kg/gün) cinsel olgunlaşmada gecikmeler ortaya çıkmıştır. Bu bulguların insanlardaki anlamı bilinmemektedir. 30 mg/kg uygulanan sıçanlarda kontrollerle karşılaştırıldığında femur boyunun azaldığı görülmüş, iskelet kası dejenerasyonu, nekrozu ve rejenerasyonu saptanmıştır.10 mg/kg/gün ile hayvanlarda ulaşılan 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 ulaşılan plazma düzeyleri, pediyatrik hastalarda genellikle ulaşılan 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. Etkinin geri dönüşümlü olup olmadığı konusunda bilgi yoktur. 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

Benzoik asit
Sukroz
Gliserin
Nane aroması
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan muhafaza ediniz. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SOULZAC 70 mL'lik çözelti içeren bal renkli Tip 3 cam şişelerde, 28/20 PE contalı beyaz kapak ve 2,5mL/5 mL çift taraflı PP kaşık veya 2,5 mL ölçü çizgili 5 ml PP kaşık ile karton kutuda kullanıma sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Argis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Batı Sitesi Mahallesi 2307. Cad.
Gersan Sanayi Sitesi No: 80-82-86
Yenimahalle/Ankara/TÜRKİYE
Tel: 0 312 255 54 74
Fax: 0 312 255 54 72

8. RUHSAT NUMARASI

2020/103

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ