

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROZAC® 20 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her kapsül 20 mg fluoksetine eşdeğer miktarda fluoksetin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kapsüller yeşil ve sarı renkte olup, üzerinde Lilly 3105 basılıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PROZAC depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, bulimia nervosa ve pre-menstrüel disforik bozukluk tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

##### *Depresyon*

*Erişkinler ve yaşlılarda:* Günde 20 mg'lık doz önerilmektedir. Doz, tedavi başlangıcından 3-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve eğer gerekliyse ayarlanmalı ve bundan sonra klinik olarak uygun doza karar verilmelidir. Daha yüksek dozlarda yan etki 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 yan etki 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 etki sağlanırsa bireysel bazda doz ayarlaması ile tedaviye devam edilebilir. Fluoksetin tedavisine ne kadar süre devam edileceğine cevap verecek sistematik çalışma bulunmazken, OKB kronik bir hastalıktır ve 10 haftaya kadar tedaviye devam edildiğinde hastalarda cevap alınması olasıdır. Doz ayarlaması hasta minimum etkin dozu alacak şekilde dikkatlice yapılmalı ve tedavinin gerekliliği periyodik olarak tekrar gözden geçirilmelidir. Bazı doktorlar ilaçla tedavi ile iyileşmiş hastalarda tedaviye davranış psikoterapisinin de eşlik etmesini savunmaktadır. OKB'ta uzun süreli etkinlik (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.

#### *Pre-menstrüel disforik bozukluk (PMDB):*

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

#### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

*Erişkinler - Tüm endikasyonlar:* Önerilen doz artırılabilir ya da azaltılabilir. Günde 80 mg'ın üzerindeki dozlar sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

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

#### **Uygulama şekli:**

Fluoksetin tek başına ya da bölünmüş dozlar halinde, aç ya da tok karnına yalnız erişkin hastalarda oral yoldan uygulanabilir.

Kapsül ve likit dozaj formları biyoeşdeğerdir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer bozukluğu (bkz. bölüm 5.2) veya beraber kullandıkları ilaçların PROZAC ile etkileşime girme olası hastalarda (bkz. bölüm 4.5) dozun ya da doz sıklığının azaltılması (örn. gün aşırı 20 mg) düşünülmelidir.

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

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

*PROZAC tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları:* Tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. PROZAC tedavisi kesileceği zaman yoksunluk reaksiyonu risklerini 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 daha kademeli olarak azaltmaya devam edebilir.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

Fluoksetine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

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

Bazı vakalarda serotonin sendromuna benzer (nöroleptik malign sendromuna benzer ve teşhis edilebilen) özellikler görülmüştür. Siproheptadin veya dantrolen hastalarda bu reaksiyonların tespitinde yararlı olabilir. MAO inhibitörleriyle ilaç etkileşim semptomları: hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşam belirtilerinde olası hızlı dalgalanmalarla birlikte otonomik instabilite, deliryum ve koma yönünde ilerleyen konfüzyon, iritabilite ve aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir.

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

Fluoksetinin bir reversibl MAO inhibitörü (örn. moklobemid) ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Reversibl MAO inhibitör kullanımına son verildikten 1 gün sonra fluoksetin tedavisi başlatılabilir.

Pimozid: Hastalarda pimozidle birlikte fluoksetin kullanımı kontrendikedir.

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

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ya da 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. 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda PROZAC kullanımı önerilmez.**

Çocuklar ve ergenler: 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 ergenlerde 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. Eğer klinik ihtiyaca dayanarak, tedavi kararı yine de alınmışsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle izlenmelidir. Bunun yanı sıra, çocuklar ve ergenlerdeki büyüme, cinsel olgunlaşma, bilişsel, duygusal ve davranışsal gelişime ait etkilerin dahil olduğu uzun-süreliliğiyle ilişkili çok sınırlı kanıt bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.3).

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

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

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

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

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.

Kardiyak hastalık: Çift kör klinik çalışmalarda fluoksetin kullanan 312 hastanın EKG kayıtlarında kalp bloğuna yol açan herhangi bir ileti bozukluğu görülmemiştir. Ancak, akut kardiyak hastalıklardaki klinik deneyim kısıtlı olduğu için, dikkatli olunması önerilir.

Kilo kaybı: PROZAC kullanan hastalarda kilo kaybı gözlenirse de, bu kayıp genellikle başlangıçtaki vücut ağırlığıyla orantılıdır.

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: Depresyon doğası gereği intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilgili olaylar) riskini artırır. Belirgin remisyona kadar bu risk devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası ve sonrasında düzelme olmayabileceği için, hasta düzelme olana kadar yakından izlenmelidir. Klinik deneyimler depresyon tedavilerinin erken evrelerinde intihar riskinin artabileceğini göstermektedir.

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

İntihar öyküsü olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi tamamlanana kadar intihar fikrini gerçekleştirme olasılığı, intihar düşüncesi ya da intihar girişimi olan hastalardan belirgin derecede daha fazladır ve bu hastalar tedavi süresince yakından izlenmelidir. Bununla birlikte genç yetişkinlerde intihar davranışlarında artış riski görülebilir.

Hastalar (ve hastaların bakımlarını yapanlar) bu gibi olayların ortaya çıkışıyla ilgili olarak izlenme ihtiyacı konusunda uyarılmalı ve semptomlar varsa derhal medikal tavsiye almalıdırlar.

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 bırakımında 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. Baş dönmesi, duyuusal 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 PROZAC tedavisi hastanın ihtiyacına göre en az bir iki haftalık sürede kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

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

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

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

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

Özellikle diğer serotonerjik (diğerlerinin arasında L-triptofan) ve/veya nöroleptik ilaçlarla birlikte fluoksetin kullanımı ile nadiren serotonin sendromu ya da nöroleptik malign sendrom benzeri olayların geliştiği bildirilmiştir. Bu sendromlar hayatı tehdit edici durumlarla sonuçlandığından, bu olaylar (hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşam belirtilerinde olası hızlı 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.

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.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yalnız yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

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 antidepresanlara geçerken).

Monoamin oksidaz inhibitörleri: (bkz. bölüm 4.3)

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

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

Fenitoin: Fluoksetinle birlikte kullanıldığında kan düzeylerinde değişiklik gözlenmektedir. Bazı vakalarda toksisite belirtileriyle karşılaşmıştır. Eşzamanlı ilacın dozunun yavaş yavaş artırılması ve hastanın klinik durumunun izlenmesi önerilir.

Serotonerjik ilaçlar: Serotonerjik ilaçlarla (örn. Tramadol ve triptanlar gibi migren tedavisinde kullanılan ilaçlar) birlikte kullanım serotonin sendromu riskini artırabilir. Triptanlarla birlikte kullanımları ayrıca koroner vazokonstriksiyon ve hipertansiyon riski taşır.

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

CYP2D6 izoenzimi: Fluoksetinin metabolizmasından hepatic sitokrom CYP2D6 izoenzim sistemi sorumlu olduğu için (trisiklik antidepresanlarda ve diğer selektif serotonin antidepresanlarda olduğu gibi) aynı enzim sistemiyle metabolize edilen ilaçlarla beraber alınır, ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Metabolizmaları önemli ölçüde bu enzim aracılığıyla gerçekleşen ve dar bir terapötik indekse sahip olan ilaçlarla (örn. flekainid, enkainid, vinblastin, karbamazepin ve trisiklik antidepresanlar) birlikte kullanım sırasında, tedaviye başlarken ya da doz **ayarlanacağı zaman doz aralığının alt sınırına yakın dozlar kullanılmalıdır. Son 5 hafta içerisinde** fluoksetin kullanmış olan hastalar için de aynı kural geçerlidir.

MSS aktif ilaçlar: Fenitoin, karbamazepin, haloperidol, klozapin, diazepam, alprazolam, lityum, imipramin ve desipramin ve bazı vakalarda klinik toksisite belirtileri gözlenmektedir. Konservatif titrasyon zamanlamalarının kullanımı sırasında birlikte kullanılacak olan ilacın ve klinik durumun izlenmesine dikkat edilmelidir.

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

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

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

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Fluoksetinin insanlarda doğum üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak, fluoksetinin plasentayı geçtiği ve yeni doğan üzerinde advers etki olasılığı olduğundan fluoksetin doğum döneminde, ancak potansiyel yararlar fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla olduğu sürece kullanılmalıdır. Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçların hamilelik süresince alımında yeni doğanda potansiyel dirençli pulmoner hipertansiyon riski bulunmaktadır. Gebeliğin erken evresinde fluoksetine maruziyetin riski birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde çelişkili bulunmuş ve konjenital malformasyonlardaki artan risk konusunda kesin bir delil sağlamamıştır. Ancak, bir meta analizde gebeliğin birinci trimesterinde fluoksetine maruz kalan kadınların bebekleri fluoksetine maruz kalmayan kadınların bebekleri ile kıyaslandığında potansiyel kardiyovasküler defekt riski belirtilmektedir.



Tedavi edilmemiş depresyon göz önüne alınarak gebelik sırasında fluoksetin kullanımı, yalnız bebeğe potansiyel yarar potansiyel riskten fazla olduğunda düşünülmelidir.

Gebeliğin sonunda, doğum öncesi anne tarafından kullanımı sonrası geçici kesilme semptomları (örn. geçici heyecanlılık, beslenmede zorluk, hızlı solunum ve iritabilite) yeni doğanda nadiren bildirildiğinden ilaç dikkatle kullanılmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

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

#### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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 kaçınılmalıdır.

#### **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, klinik araştırmalarda gözlenen (n=9297) spontan advers reaksiyonlar verilmektedir. Advers reaksiyonlar diğer SSRI grubu ilaçlarla görülenlerle aynıdır.

İstenmeyen etkiler, aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Seyrek: Anafilaktoid reaksiyon, serum hastalığı

#### **Endokrin bozuklukları**

Bilinmiyor: Uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: İştah azalması<sup>1</sup>

Seyrek: Hiponatremi

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Çok yaygın:	İnsomnia <sup>2</sup>
Yaygın:	Anksiyete, sinirlilik, rahatsızlık, gerginlik, anormal rüyalar <sup>3</sup> , libido azalması <sup>4</sup> , uyku bozuklukları
Yaygın olmayan:	Depersonalizasyon, keyifli hal, öforik hal, anormal düşünceler, anormal orgazm <sup>5</sup> , bruksizm
Seyrek:	Hipomani, mani, halusinasyonlar, ajitasyon, panik ataklar
Bilinmiyor:	İntihar düşünce ve davranışları <sup>14</sup> , konfüzyon

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Dikkat bozukluğu, sersemlik, tat almada bozukluk, yorgunluk, uyku hali, tremor
Yaygın olmayan:	Diskinezi, ataksi, denge bozukluğu, miyoklonus, psikomotor hiperaktivite
Seyrek:	Konvülsiyon, akatizi, bukkoglossal sendrom
Bilinmiyor:	Serotonin sendromu

### **Göz bozuklukları**

Yaygın:	Bulanık görme
Yaygın olmayan:	Midriyazis

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın:	Palpitasyonlar
---------	----------------

### **Vasküler bozukluklar**

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

### **Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın:	Esneme
Yaygın olmayan:	Dispne
Seyrek:	Farenjit
Bilinmiyor:	Pulmoner olaylar (çeşitli histopatoloji ve/veya fibrozisin enflamatuvar prosesleri)

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Çok yaygın:	Diyare, bulantı
Yaygın:	Kusma, dispepsi, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan:	Disfaji
Seyrek:	Ösofagus ağrısı

### **Hepatobiliyer bozukluklar:**

Bilinmiyor:	Çok seyrek idiosenkratik hepatit
-------------	----------------------------------

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın:	Döküntü <sup>8</sup> , ürtiker, pruritis, hiperhidroz
Yaygın olmayan:	Alopesi, berelenme eğiliminde artış, soğuk terleme
Seyrek:	Anjiyoödem, ekimoz, ışığa duyarlılık reaksiyonu
Bilinmiyor:	Eritema multiforme <sup>13</sup> , toksik epidermal nekroliz

### **Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Yaygın:	Artralji
Yaygın olmayan:	Kas seğirmesi
Bilinmiyor:	Miyalji

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın:	Sık idrara çıkmak <sup>9</sup>
Yaygın olmayan:	Disüri
Seyrek:	İdrar retansiyonu
Bilinmiyor:	İşeme bozukluğu

### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Yaygın:	Jinekolojik kanamalar <sup>11</sup> , erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu <sup>10</sup>
Yaygın olmayan:	Seksüel disfonksiyon
Seyrek:	Galaktore
Bilinmiyor:	Priapizm

### **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Çok yaygın:	Yorgunluk <sup>12</sup>
Yaygın:	Çok gergin hissetme, üşüme
Yaygın olmayan:	Halsizlik, anormal hissetme, soğuk hissetme, sıcak hissetme

### **Araştırmalar**

Yaygın:	Kilo azalması
Bilinmiyor:	Anormal karaciğer fonksiyon testleri

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın olmayan:	Kontüzyon
-----------------	-----------

### **Diğer**

<b>Seyrek:</b>	Hemorajik belirtiler (gastrointestinal kanamalar ve diğer kutanöz ya da muköz kanamalar)
----------------	--

<sup>1</sup> Anoreksiyi içerir

<sup>2</sup> Sabah erken uyanma, başlangıç insomnia, orta insomnia'yi içerir

<sup>3</sup> Kabus görmeyi içerir

<sup>4</sup> Libido kaybını içerir

<sup>5</sup> Anorgazmiyi içerir

- 6 Hipersomni ve sedasyonu içerir
- 7 Kızarmayı içerir
- 8 Eritem, soyulan döküntü, sıcak döküntü, döküntü, eritematoz döküntü, folliküler döküntü, jeneralize döküntü, maküler döküntü, maküler-papüler döküntü, morbilliform döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, vesiküler döküntü, umblikal eritem döküntüyü içerir
- 9 Pollakiüriyi içerir
- 10 Ejakülasyon başarısızlığı, ejakülasyon disfonksiyonu, prematür ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyonu içerir
- 11 Serviks hemoraji, uterin disfonksiyonu, uterin kanaması, genital hemoraji, menometroraji, menoraji, metroraji, polimenoraji, postmenopozal hemoraji, uterin hemoraji, vajinal hemorajiyi içerir.
- 12 Asteniyi içerir
- 13 Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekrolizi (Lyell Sendromu) kötüleştirebilir
- 14 Bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilgili olabilir.

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

***Fluoksetin tedavisi kesildiğinde görülen yoksunluk semptomları:*** Fluoksetinin kesilmesi genellikle yoksunluk semptomlarına neden olur. Sersemlik hali, duyuşsal 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 PROZAC tedavisinin sürdürülmesinin gerekmediği durumlarda doz kademeli olarak azaltılarak tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

***Çocuklar ve ergenler (bkz. bölüm 4.4):*** Özellikle bu popülasyonda ilave advers reaksiyonlar gözlenmekte olup bunların ayrıntıları aşağıda verilmiştir.

Plaseboyla karşılaştırmalı olarak antidepresanlarla tedavi olan çocuklar ve ergenlerde yapılan pediyatrik klinik çalışmalarda en yaygın olarak intiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düşüncesi) ve saldırgan tutum ve davranışlar gözlenmiştir. Mani ve hipomaniyi içeren rapor edilen manik reaksiyonlar (fluoksetinle tedavi edilen hastaların %2.6'sına karşılık plasebo kontrollerde %0) vakaların çoğunluğunda tedavinin kesilmesine yol açmaktadır. Bu hastaların daha önce hipomani/mani vakaları bulunmamaktadır.

19 haftalık tedaviden sonra klinik çalışmada fluoksetinle tedavi olan pediyatrik hastaların boyunda plasebo ile tedavi olan hastalara oranla ortalama 1.1 cm kısıalma ( $p=0.004$ ) ve vücut ağırlığında 1.1 kg azalma meydana gelmiştir. Klinik kullanım sonucu izole vakalarda büyüme geriliği de rapor edilmiştir.

Pediyatrik klinik çalışmalarda burun kanaması yaygın olarak rapor edilmiş ve fluoksetin tedavisi de alkale 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).

Bu popülasyonda 19 haftadan daha uzun süren kronik tedavide fluoksetinin güvenliliği sistemik olarak değerlendirilmemiştir.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Fluoksetin tek başına aşırı dozda kullanıldığında genellikle hafif yan etkiler gözlenir. Doz aşımı semptomları arasında bulantı, kusma, nöbetler, asemptomatik aritmilerden kardiyak areste kadar olan 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. 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

Fluoksetin bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür ve etki mekanizması muhtemelen bu özelliğinden kaynaklanmaktadır. Fluoksetin  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - ve  $\beta$ - adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, histaminerjik<sub>1</sub>, muskarinik ve GABA reseptörlerine karşı neredeyse hiç afinite göstermez.

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

*Doz-cevap:* Majör depresyon hastalarında sabit doz uygulanarak yapılan çalışmalarda etki bakımından avantaj sağlamaksızın önerilen dozdan fazla doz kullanıldığında 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 yüksek dozlarda (günde 40-60 mg) yüksek oranda yanıt alınmıştır. 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-IV (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 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 ciddiye semptomları olan hastalar dahil edilmiştir. Oral kontraseptif kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 6 siklus süren günde 20 mg doz uygulanan ilk çalışmada birincil etkinlik parametrelerinde (iritabilite, anksiyete ve disfori) düzelleme sağlanmıştır. İkinci çalışmada periyodik 3 siklus için luteal dozda (14 gün boyunca günde 20 mg) birincil etkinlik parametrelerinde düzelleme görülmüştür (Ciddi Problemler Günlük Kaydı sonucu). Ancak bu çalışmalardan tedavinin etkililik ve süresi üzerine bir sonuca varılamayabilir.

*Majör depresyon vakaları (çocuklar ve ergenler):* Çocuklar ve ergenlerde (8 yaş ve üzeri) yapılan klinik çalışmalar plaseboya karşı gerçekleştirilmiştir. PROZAC, 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 Gelişimin 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 ve depresyonu önemli ölçüde ilgilenilmesine karşın devam ederse) ilavesine bağlı olabilir. 9 haftadan sonraki güvenilirlik ve etkililiğe ait sınırlı veri bulunmaktadır. Genelde, fluoksetinin etkililiği azdır. Cevap oranları (primer sonlanım noktası, CDRS-R skorlarında %30 azalma olara 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.

## **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  
Veri bulunmamaktadır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetersizliği: 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 yetersizliği: 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 ergenlerde görülenlere göre yaklaşık iki katı, ortalama norfluoksetin konsantrasyonu ise 1.5 katı yüksektir.

Geriatrik popülasyon: Kinetik parametreler gençlerle karşılaştırıldığında sağlıklı yaşlılarda değişmemiştir.

**Farmakokinetik/farmakodinamik özellikler**  
Veri bulunmamaktadır.

#### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

*İn vitro* ya da hayvan çalışmalarında karsinojenite ya da mutajenite bozukluğuna neden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

CD 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 ve 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, pediatrik 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, pediatrik 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. 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**

Akışkan nişasta  
Dimetikon  
Patent mavi V (E131)  
Sarı demir oksit (E172)  
Titanyum dioksit (E171)  
Jelatin  
Şellak  
Propilen glikol  
Amonyum hidroksit  
Siyah demir oksit (E172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/alüminyum folyo blister



16 ve 24 kapsül içeren blister ambalaj

Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

**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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi  
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No:4 Kat:3  
34662 Altunizade – İstanbul

Tel: 0 216 554 00 00

Faks: 0 216 474 71 99

**8. RUHSAT NUMARASI**

169/28

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 20.06.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 05.08.2005

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**