

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluxemed, 20 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera fluoksetyny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 20 mg fluoksetyny. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki są koloru zielonego i białawego, z nadrukiem „FLX” i „MIL”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Epizody dużej depresji.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Żółczość psychiczna (łac. *Bulimia nervosa*): fluoksetyna jest wskazana jako leczenie uzupełniające psychoterapii w celu zmniejszenia napadów żółczoności i częstości stosowania zabiegów przeczyszczających.

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i powyżej:

Epizody depresji umiarkowane do ciężkich, jeśli objawy depresji nie ustępują po 4-6 sesjach psychoterapii. U dzieci i młodych osób z depresją o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego leczenie przeciwdepresyjne należy stosować tylko w połączeniu z jednoczesną terapią psychologiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Epizody dużej depresji: dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Dawkowanie należy rewidować i w razie konieczności dostosowywać w ciągu 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, jeśli takie postępowanie jest właściwe klinicznie. Chociaż podczas stosowania większych dawek ryzyko potencjalnych działań niepożądanych u niektórych pacjentów może być zwiększone, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na dawkę 20 mg, można stopniowo zwiększyć dawkę do maksymalnie 60 mg (patrz punkt 5.1). Dostosowanie dawki należy przeprowadzać ostrożnie, indywidualnie u każdego pacjenta, starając się utrzymać najmniejszą dawkę skuteczną. U pacjentów z depresją leczenie powinno trwać wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, tak aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Chociaż podczas stosowania większych dawek ryzyko działań niepożądanych u niektórych pacjentów może być zwiększone, w przypadku niedostatecznej po 2 tygodniach odpowiedzi na dawkę 20 mg, można stopniowo zwiększyć dawkę do maksymalnie 60 mg.

Jeżeli nie obserwuje się poprawy w ciągu 10 tygodni, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną. W przypadku uzyskania korzystnej odpowiedzi terapeutycznej, leczenie można kontynuować w dawce dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Mimo braku systematycznych badań pozwalających odpowiedzieć na pytanie, jak długo należy stosować leczenie fluoksetyną, ze względu na przewlekły charakter zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych wydaje się, że u pacjentów wykazujących odpowiedź terapeutyczną kontynuacja leczenia ponad 10 tygodni jest uzasadniona. Dostosowanie dawki należy przeprowadzać ostrożnie, indywidualnie u każdego pacjenta, starając się utrzymać najmniejszą dawkę skuteczną. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia. Niektórzy lekarze zalecają równoczesne stosowanie psychoterapii behawioralnej u pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie farmakologiczne. Nie wykazano długotrwałej (powyżej 24 tygodni) skuteczności leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Bulimia nervosa: dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 60 mg/dobę. Nie wykazano długotrwałej skuteczności (powyżej 3 miesięcy) w leczeniu żarłoczności psychicznej.

Wszystkie wskazania: zalecana dawka może być zwiększana lub zmniejszana. Dawki powyżej 80 mg na dobę nie były systematycznie oceniane.

Dzieci i młodzież - Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i powyżej (epizody depresji umiarkowane do ciężkich): leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem specjalisty, on też powinien je monitorować. Dawka początkowa wynosi 10 mg. Dawkę należy dostosowywać ostrożnie, indywidualnie u każdego pacjenta, starając się utrzymać najmniejszą dawkę skuteczną.

Po 1-2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 20 mg/dobę. Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące dawek dobowych większych niż 20 mg jest minimalne. Dane dotyczące leczenia trwającego powyżej 9 tygodni są ograniczone.

Dzieci o mniejszej masie ciała: ze względu na większe stężenia w osoczu u dzieci o mniejszej masie ciała, działanie terapeutyczne można uzyskać po zastosowaniu mniejszych dawek (patrz punkt 5.2).

U pacjentów pediatrycznych, którzy odpowiadają na leczenie, po upływie 6 miesięcy należy ocenić konieczność dalszego leczenia. Jeżeli po 9 tygodniach nie występuje poprawa kliniczna, należy ponownie rozważyć konieczność leczenia.

Osoby w podeszłym wieku: zalecana jest ostrożność podczas zwiększania dawki, a dawka dobową nie powinna na ogół być większa niż 40 mg. Zalecana maksymalna dawka wynosi 60 mg na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2) lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą potencjalnie wykazywać interakcje z fluoksetyną (patrz punkt 4.5) należy rozważyć zmniejszenie dawki lub częstości podawania produktu (np. 20 mg co drugi dzień).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny: należy unikać nagłego przerywania leczenia. Jeśli leczenie fluoksetyną ma być przerywane, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej 2 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki albo po przerwaniu leczenia występują objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć powrót do poprzedniego dawkowania. Następnie lekarz może rozważyć ponownie zmniejszenie dawki, ale bardziej stopniowe.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Fluoksetynę można podawać w pojedynczej dawce lub w dawkach podzielonych, podczas posiłku lub pomiędzy posiłkami.

Po przerwaniu podawania, substancje czynne utrzymują się w ustroju przez kilka tygodni. Należy to uwzględnić w przypadku rozpoczynania lub przerywania leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (np. iproniazyd) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeciwwskazane jest podawanie fluoksetyny w skojarzeniu z metoprololem, stosowanym w niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież przed 18 rokiem życia W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo.

U dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat fluoksetynę należy stosować tylko w leczeniu epizodów depresji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, nie należy stosować produktu w innych wskazaniach. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 5.3).

W trwającym 19 tygodni badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie wzrostu oraz przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną (patrz punkt 5.1). Nie ustalono, czy wpłynie to na osiągnięcie prawidłowego wzrostu po osiągnięciu dojrzałości. Nie można wykluczyć opóźnienia pokwitania (patrz punkt 5.3 i punkt 4.8). Z tego względu podczas leczenia fluoksetyną oraz po jego zakończeniu konieczne jest monitorowanie wzrostu i przebiegu pokwitania (wzrost, masa ciała i punktacja Tannera). W przypadku spowolnienia któregośkolwiek z tych parametrów należy rozważyć skierowanie do pediatrii.

W badaniach pediatrycznych często opisywano występowanie manii i hipomanii (patrz punkt 4.8). Z tego względu zaleca się regularne monitorowanie w celu wykrycia objawów manii i hipomanii. U pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną należy przerwać stosowanie fluoksetyny.

Ważne jest, aby lekarz przepisujący fluoksetynę dokładnie omówił z dzieckiem, młodą osobą i ich rodzicami ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Wysypka i odczyny alergiczne

Opisywano wysypkę, reakcje rzekomoanafilaktyczne i postępujące reakcje ogólnoustrojowe, niekiedy o ciężkim przebiegu (dotyczące skóry, nerek, wątroby lub płuc). W razie pojawienia się wysypki lub innych reakcji alergicznych o niemożliwej do ustalenia etiologii, fluoksetynę należy odstawić.

Drgawki

Drgawki stanowią potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwdepresyjnymi. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, leczenie fluoksetyną należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady drgawkowe lub zwiększy się ich częstość. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi napadami lub niestabilną padaczką. Pacjentów z kontrolowaną padaczką należy starannie monitorować (patrz punkt 4.5).

Mania

Produkty lecznicze przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy odstawić u każdego pacjenta, który wchodzi w fazę manii.

Czynność wątroby i nerek

Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie mniejszej dawki, np. podawanie produktu co drugi dzień. Po zastosowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 2 miesiące, pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej: GFR <10 ml/min) wymagający dializoterapii, nie wykazywali różnic pod względem stężenia fluoksetyny lub norfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną o prawidłowej czynności nerek.

Tamoksyfen

Fluoksetyna jest silnym inhibitorem CYP2D6 i może zmniejszać stężenie endoksyfenu, jednego z głównych, czynnych metabolitów tamoksyfenu. Z tego względu, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania fluoksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ krążenia

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9). Należy zachować ostrożność stosując fluoksetynę u pacjentów z takimi chorobami, jak wrodzone wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT stwierdzone w wywiadzie rodzinnym lub innymi stanami klinicznymi, które mogą predysponować do wystąpienia zaburzeń rytmu serca (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca) lub u pacjentów ze zwiększoną ekspozycją na fluoksetynę (np. w przypadku zaburzenia czynności wątroby) lub w przypadku jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent z ustabilizowaną chorobą serca jest poddawany leczeniu, należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia objawów zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych fluoksetyną należy odstawić leczenie oraz wykonać badanie EKG.

Zmniejszenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących fluoksetynę może występować zmniejszenie masy ciała, jednak jest ono zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała.

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie produktami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemii. Podczas leczenia fluoksetyną występowała hipoglikemia, a po odstawieniu leku zdarzały się przypadki hiperglikemii. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Samobójstwa i myśli samobójcze lub pogorszenie objawów klinicznych

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest fluoksetyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Meta-analiza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatzja / niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny jest powiązane z występowaniem akatzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub stresującym niepokojem i potrzebą aktywności ruchowej, często połączonej z niezdolnością do pozostawania w jednej pozycji. Najczęściej stan ten może wystąpić w ciągu paru pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawkowania u pacjentów, u których wystąpią takie objawy, może się okazać bardzo niekorzystne.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania SSRI

Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia są częste, szczególnie, gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po odstawieniu produktu występowały u około 60 % pacjentów, zarówno w grupie fluoksetyny, jak i w grupie placebo. U 17 % pacjentów z grupy fluoksetyny i u 12% z grupy placebo działania niepożądane były ciężkie.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia zależy od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i wielkości dawki oraz szybkości jej zmniejszania. Najczęściej obserwowane objawy to zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), astenia, pobudzenie i lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia oraz bóle głowy. Na ogół objawy są łagodne lub umiarkowane, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych paru dni po przerwaniu leczenia. Zwykle objawy te są samoograniczające i ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów utrzymują się dłużej (przez 2-3 miesiące). Dlatego zaleca się stopniowe odstawienie fluoksetyny przez okres co najmniej 2 tygodni, w zależności od potrzeby pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny”, punkt 4.2).

Krwawienia

Donoszono o nieprawidłowych krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Podczas leczenia fluoksetyną niezbyt często opisywano wybroczyny. Rzadko opisywano inne objawy krwotoczne (np. krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego lub inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych). Szczególna ostrożność wskazana jest w przypadku pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, którzy stosują jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe neuroleptyki, takie jak kłozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5). Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Rozszerzenie źrenic

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem fluoksetyny, dlatego należy zachować ostrożność zalecając fluoksetynę pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

Leczenie elektrowstrząsami

Zalecana jest ostrożność ze względu na rzadkie doniesienia o występowaniu przedłużonych napadów drgawkowych u pacjentów otrzymujących fluoksetynę, u których stosowano terapię elektrowstrząsami.

Zespół serotoninowy lub zdarzenia przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem fluoksetyną opisywano rozwój zespołu serotoninowego lub zdarzeń przypominających złośliwy zespół neuroleptyczny, zwłaszcza gdy fluoksetynę stosowano w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym (m. in. z L-tryptofanem) i (lub) z neuroleptykami (patrz punkt 4.5). Ponieważ zespoły te mogą powodować zagrożenie życia, w przypadku wystąpienia zdarzeń charakteryzujących się grupą objawów takich jak hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące dezorientację, drażliwość, krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę, leczenie fluoksetyną należy przerwać i wdrożyć podtrzymujące leczenie objawowe.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)

Opisywano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy) w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Objawy u tych pacjentów były podobne do objawów zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji leku z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę. Dlatego też stosowanie fluoksetyny w połączeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ponieważ efekt działania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO utrzymuje się przez 2 tygodnie, leczenie fluoksetyną można rozpocząć po upływie 2 tygodni po zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO. Podobnie, powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni po odstawieniu fluoksetyny przed rozpoczęciem stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania: w rozważaniach dotyczących interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi (np. w przypadku zamiany fluoksetyny na inny lek przeciwdepresyjny), należy brać pod uwagę długi okres półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Połączenia przeciwwskazane

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd):

Opisywano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy) w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy

(IMAO). Objawy u tych pacjentów były podobne do objawów zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji leku z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę. Dlatego też stosowanie fluoksetyny w połączeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ponieważ efekt działania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO utrzymuje się przez 2 tygodnie, leczenie fluoksetyną można rozpocząć po upływie 2 tygodni po zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO. Podobnie, powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni po odstawieniu fluoksetyny przed rozpoczęciem stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO.

Metoprolol stosowany w niewydolności serca: może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych metoprololu, ze względu zahamowanie jego metabolizmu przez fluoksetynę (patrz punkt 4.3).

Połączenia niezalecane:

Tamoksyfen: Dane pochodzące z literatury świadczą o farmakokinetycznej interakcji pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, wykazując 65-75% redukcję stężeń osoczowych jednej z aktywniejszych postaci tamoksyfenu, tj. endoksyfenu. Donoszono o zmniejszonej skuteczności tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych SSRI. Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy, gdy tylko jest to możliwe, unikać jego jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym fluoksetyną) (patrz punkt 4.4).

Alkohol: w formalnych badaniach fluoksetyna nie zwiększała stężeń alkoholu we krwi i nie nasilała jego działania. Jednak nie zaleca się połączenia produktów z grupy SSRI z alkoholem.

Inhibitory MAO, w tym linezolid i chlorek metylotioniny (błękit metylenowy): Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, obejmującego biegunkę, tachykardię, nadmierne pocenie się, drżenie, majaczenie i śpiączkę. Jeśli nie można uniknąć stosowania tych leków z fluoksetyną, należy ściśle kontrolować stan pacjenta, a stosowanie tych leków należy rozpoczynać od najmniejszych, zalecanych dawek. (patrz punkt 4.4).

Mekwitazyna: Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych mekwitazyny (takich, jak wydłużenie odstępu QT) może być zwiększone, ze względu na zahamowanie jej metabolizmu przez fluoksetynę.

Połączenia wymagające ostrożności

Fenytoina: obserwowano zmiany stężenia produktu we krwi w przypadku skojarzonego leczenia z fluoksetyną. W niektórych przypadkach występowały objawy toksyczności. Wskazane jest ostrożne zwiększanie dawki produktu stosowanego w leczeniu skojarzonym i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

*Produkty o działaniu serotoninergicznym [lit, tramadol, tryptany, tryptofan, selegilina (IMAO-B) ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)]:* Istnieją doniesienia dotyczące wystąpienia łagodnego zespołu serotoninowego podczas stosowania produktów z grupy SSRI w skojarzeniu z produktami o działaniu serotoninergicznym. Dlatego, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania fluoksetyny w skojarzeniu z tymi lekami oraz staranniej i częściej monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT: Nie przeprowadzono farmakokinetycznych i farmakodynamicznych badań dotyczących zależności pomiędzy fluoksetyną i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć addycyjnego działania podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny z tymi lekami.

Dlatego należy zachować ostrożność, stosując fluoksetynę z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne z grupy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna, niektóre leki antyhistaminowe (astemizol, mizolastyna) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Leki wpływające na hemostazę (doustne leki przeciwkrzepliwe niezależnie od mechanizmu działania, leki hamujące agregację płytek krwi, w tym aspiryna i NLPZ): Ryzyko zwiększonego krwawienia. W przypadku doustnych leków przeciwkrzepliwych, należy prowadzić obserwację kliniczną i częściej kontrolować wskaźnik INR. Może być właściwe dostosowanie dawki podczas leczenia fluoksetyną oraz po jej odstawieniu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Cyproheptadyna: W pojedynczych przypadkach zgłaszano zmniejszenie działania fluoksetyny podczas stosowania w skojarzeniu z cyproheptadyną.

Leki powodujące hiponatremię: Hiponatremia jest działaniem niepożądanym fluoksetyny. Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami, które powodują hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina i okskarbazepina) może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia hiponatremii (patrz punkt 4.8).

Leki zmniejszające próg drgawkowy: Drgawki są działaniami niepożądanymi fluoksetyny. Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą zmniejszać próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki z grupy SSRI, fenotiazyna, butyrofenony, meflochina, chlorochina, bupronion, tramadol) może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia drgawek.

Inne leki metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP2D6: Fluoksetyna jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, dlatego jednoczesne stosowanie z lekami metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP2D6, charakteryzującymi się wąskim indeksem terapeutycznym (takimi jak flekainid, propafenon i nebiwolol) oraz z lekami, w przypadku których należy dostosować dawkę, a także z atomoteksyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i rysperydonem, może prowadzić do interakcji między lekami. Leczenie należy rozpoczynać (lub dostosować) od dawek z najniższego zakresu dawkowania. Podobnie należy postąpić, jeżeli pacjent przyjmował fluoksetynę w ciągu poprzednich 5 tygodni.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują, iż stosowanie fluoksetyny w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia u dziecka wad układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm tego działania jest nieznany. Ogólne dane sugerują, iż ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u dzieci, których matki stosowały fluoksetynę w czasie ciąży, wynosi 2/100 w porównaniu do spodziewanego prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji ogólnej wynoszącego 1/100.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI podczas ciąży, zwłaszcza w późnym okresie, może powodować zwiększenie ryzyka przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN, ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko wynosiło 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji występuje 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Fluoksetyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fluoksetyną i uzasadnia on potencjalne ryzyko dla płodu. W czasie ciąży należy unikać nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”). Jeśli fluoksetyna jest stosowana podczas ciąży, należy zachować szczególną ostrożność, szczególnie w ciąży zaawansowanej lub tuż przed akcją porodową, ponieważ donoszono o niektórych innych objawach u noworodków: drażliwość, drżenie, hipotonia, ciągły płacz, trudności ze ssaniem i snem. Objawy te mogą wskazywać albo na wpływ serotonergiczny, albo na zespół odstawienny. Czas wystąpienia

oraz trwania tych objawów może być związany z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (4-16 dni).

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią:

Wiadomo, że fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna przenikają do mleka kobiecego. Opisywano działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią. Jeżeli lekarz uzna leczenie fluoksetyną za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jeśli jednak zdecydowano o kontynuacji karmienia piersią, lekarz powinien przepisać najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność:

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że fluoksetyna może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych

Fluoksetyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Wprawdzie wykazano, że fluoksetyna nie wpływa na sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, ale wszystkie produkty psychoaktywne mogą zaburzać zdolność oceny lub wyuczone umiejętności. Pacjentom należy poradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów lub obsługiwania niebezpiecznych urządzeń mechanicznych do czasu uzyskania wystarczającej pewności, że produkt nie wpływa na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych fluoksetyną był ból głowy, nudności, bezsenność, uczucie zmęczenia i biegunka. Nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych mogą się zmniejszać w miarę kontynuowania leczenia i na ogół nie prowadzą do jego przerwania.

b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas stosowania fluoksetyny u dorosłych i dzieci i młodzieży. Niektóre z tych działań niepożądanych są wspólne dla wszystkich leków z grupy SSRI.

W oparciu o badania kliniczne u dorosłych (n=9297) oraz spontaniczne doniesienia określono następujące częstości występowania działań niepożądanych

Szacowana częstość występowania działań niepożądanych: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
			Trombocytopenia	

			Neutropenia Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				
			Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza	
Zaburzenia endokrynologiczne				
			Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
	Zmniejszenie apetytu ¹		Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne				
Bezsennosc ²	Niepokój Nerwowość Pobudzenie Napięcie Zmniejszenie libido ³ Zaburzenia snu Nieprawidłowe sny ⁴	Depersonalizacja) Podwyższenie nastroju Nastrój euforyczny Nieprawidłowe myśli Zaburzenia orgazmu ⁵ Bruksizm Myśli i zachowania samobójcze ⁶	Hipomania Mania Omamy Pobudzenie Napady paniki Dezorientacja Jąkanie się Agresja	
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ospałość Senność ⁷ Drżenie	Pobudzenie psychoruchowe Dyskinezja Ataksja Zaburzenia równowagi Mioklonie Pogorszenie pamięci	Napady drgawek Akatyzyja Zespół policzkowo- językowy Zespół serotoninowy	
Zaburzenia oka				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic		
Zaburzenia ucha i błędnika				
		Szumy uszne		
Zaburzenia serca				
	Kołatanie serca Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym <i>torsade de pointes</i>	
Zaburzenia naczyniowe				
	Napadowe zaczerwienienie skóry twarzy ⁹	Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie naczyń Rozszerzenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Ziewanie	Duszność Krwawienie z nosa	Zapalenie gardła Zdarzenia	

			płucne [procesy zapalne o różnej histopatologii i (lub) zwłóknienie] ¹⁰	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka Nudności	Wymioty Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania Krwawienie z przewodu pokarmowego ¹¹	Ból w przelyku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka ¹² Pokrzywka Świąd Nadmierne pocenie się	Łysienie Zwiększona tendencja do powstawania siniaków Zimne poty	Obrzęk naczynioruchowy Wybroczyny Nadwrażliwość na światło Plamica Rumień wielopostaciowy, który może rozwinąć się w zespół Stevensa-Johnsona Zespół toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Bóle stawów	Drżenie mięśni	Bóle mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
	Częste oddawanie moczu ¹³	Bolesne oddawanie moczu	Zatrzymanie moczu Zaburzenia oddawania moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	Krwawienie ginekologiczne ¹⁴ Zaburzenia erekcji Zaburzenia wytrysku ¹⁵	Zaburzenia seksualne	Mlekoktok Nadmierne wydzielanie prolaktyny Priapizm	Krwotok poporodowy ¹⁷
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie ¹⁶	Uczucie zdenerwowania Dreszcze	Złe samopoczucie Nietypowe samopoczucie Uczucie zimna Uczucie gorąca	Krwotok z błon śluzowych	
Badania diagnostyczne				
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie aktywności transaminaz		

		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferaza		
--	--	---	--	--

¹ W tym anoreksja

² W tym wczesne przebudzenia rano, początkowa bezsenność, bezsenność środkowa

³ W tym utrata libido

⁴ W tym koszmary

⁵ W tym brak orgazmu

⁶ W tym samobójstwo, depresja samobójcza, celowe samookaleczenie, myśli o samookaleczeniu, zachowania samobójcze, myśli samobójcze, próby samobójcze, myśli o śmierci, chęć samookaleczenia. Objawy te mogą być spowodowane chorobą podstawową

⁷ W tym wzmożona senność, sedacja

⁸ Na podstawie zapisów EKG pochodzących z badań klinicznych

⁹ W tym uderzenia gorąca

¹⁰ W tym niedodma, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc

¹¹ W tym najczęściej krwawienie z dziąseł, krwawe wymioty, krwawienia z odbytnicy, biegunka krwotoczna, krew w kale, krwotok z wrzodu żołądka

¹² W tym rumień, rumień złuszczący, potówka czerwona, osutka, rumień przekrwienny, rumień pęcherzowy, rumień wielopostaciowy, rumień plamisty, rumień plamistogrudkowy, wysypka odropodobna, rumień grudkowy, pępkowy rumień przekrwienny

¹³ W tym częstomocz

¹⁴ W tym krwotok z szyjki macicy, zaburzenia czynności macicy, krwawienie z macicy, krwotok z narządów rodnych, obfite, nieregularne miesiączkowanie, krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny, nadmierne, częste miesiączkowanie, krwawienie pomenopauzalne, krwotok z macicy, krwotok z pochwy

¹⁵ W tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku, przedwczesny wytrysk, wytrysk opóźniony, wytrysk wsteczny

¹⁶ W tym astenia

¹⁷ Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Opisywano przypadki myśli samobójczych i prób samobójczych w trakcie leczenia fluoksetyną lub krótko po przerwaniu stosowania produktu (patrz punkt 4.4).

Złamanie kości: Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększoną częstość występowania złamań kości u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Nie jest znany mechanizm tego działania.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania SSRI:

Przerwanie stosowania fluoksetyny często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych.

Najczęściej zgłaszane objawy to zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), astenia, pobudzenie i lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia oraz bóle głowy. Na ogół objawy są łagodne lub umiarkowane, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i przedłużające się (patrz punkt 4.4). Dlatego, jeżeli dalsze leczenie nie jest konieczne, zaleca się stopniowe odstawienie fluoksetyny poprzez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

d) *Dzieci i młodzież* (patrz punkty 4.4 i 5.1):

Poniżej podano działania niepożądane, które były specyficzne lub występowały u dzieci i młodzieży z inną częstością. Częstości występowania oparte są na danych z zastosowań produktu w pediatrycznych badaniach klinicznych (n=610).

W pediatrycznych badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze), wrogość (opisywane działania niepożądane to: przejawy gniewu, drażliwość, agresja, pobudzenie, zespół aktywacji), reakcje maniakalne, w tym mania i hipomania (u żadnego z tych pacjentów nie występowały wcześniej takie epizody) i krwawienie z nosa i obserwowano je częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo.

Zgłaszano pojedyncze przypadki opóźnienia wzrostu podczas klinicznego stosowania produktu leczniczego (patrz także punkt 5.1).

W praktyce pediatrycznej opisano także pojedyncze przypadki działań niepożądanych, wskazujących na opóźnienie dojrzewania płciowego lub występowanie dysfunkcji płciowych (patrz punkt 5.3).

W pediatrycznych badaniach klinicznych stosowanie fluoksetyny było związane ze zmniejszeniem stężenia fosfatazy alkalicznej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają przeważnie łagodny przebieg. Objawy przedawkowania obejmują nudności, wymioty, napady drgawkowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowych zaburzeń rytmu (w tym rytm węzłowy i komorowe zaburzenia rytmu) lub zmiany w EKG wskazujące na wydłużenie odstępu QT do zatrzymania serca (w tym bardzo rzadkie przypadki *torsade de pointes*), zaburzenia czynności płuc i objawy zaburzeń czynności OUN wahające się od pobudzenia do śpiączki. Zgony związane z przedawkowaniem samej fluoksetyny były niezwykle rzadkie. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych w połączeniu z ogólnym postępowaniem objawowym i podtrzymującym. Brak swoistej odtrutki.

Leczenie

Uzyskanie korzystnych efektów po zastosowaniu wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest mało prawdopodobne. Podanie węgla aktywowanego, który można zastosować w połączeniu z sorbitolem, może być równie lub bardziej skuteczne niż spowodowanie wymiotów lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. W przypadku pacjentów, którzy zażyli nadmierną ilość trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego i którzy stosowali równocześnie lub niedawno zakończyli stosowanie fluoksetyny, może zachodzić konieczność przedłużenia okresu ścisłej obserwacji lekarskiej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI)
Kod ATC: N06AB03

Mechanizm działania

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i na tym polega prawdopodobnie mechanizm jej działania. Fluoksetyna nie ma praktycznie żadnego powinowactwa do innych receptorów, takich jak receptory alfa-1, alfa-2 i beta-adrenergiczne, serotoninergergiczne, dopaminergiczne, histaminergiczne (H1), muskarynowe i GABA-ergiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji: u pacjentów z epizodami dużej depresji prowadzono badania kliniczne w porównaniu z placebo i aktywną kontrolą. Fluoksetyna wykazywała znacząco większą skuteczność w porównaniu z placebo według pomiarów w skali Hamiltona (ang. HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale). W tych badaniach fluoksetyna powodowała istotnie większy odsetek odpowiedzi (definiowanej jako zmniejszenie punktacji w skali HAM-D o 50%) i remisji w porównaniu do placebo.

Odpowiedź na dawkę: w badaniach z ustaloną dawką u pacjentów z epizodami dużej depresji krzywa odpowiedzi na dawkę jest płaska, co sugeruje że nie będzie korzyści w znaczeniu skuteczności, podczas stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, doświadczenie kliniczne wskazuje, że u niektórych pacjentów zwiększanie dawki może być korzystne.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne: w krótkotrwałych badaniach (krótszych niż 24 tygodnie), fluoksetyna wykazywała znacząco większą skuteczność w porównaniu z placebo. Działanie terapeutyczne występowało po dawce 20 mg na dobę, a większe dawki (40 mg i 60 mg na dobę) powodowały większy odsetek odpowiedzi. W badaniach długoterminowych (trzy badania krótkotrwałe z fazą przedłużoną i badanie dotyczące profilaktyki nawrotów) nie wykazano skuteczności.

Bulimia nervosa: w krótkotrwałych badaniach (krótszych niż 16 tygodni) u pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających kryteria DSM-III-R dla bulimii, fluoksetyna w dawce 60 mg na dobę wykazywała znacząco większą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmniejszenia napadów żarłoczości, wymiotów i częstości stosowania zabiegów przeczyszczających. Nie można jednak wyciągnąć wniosków odnośnie długotrwałej skuteczności.

Przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne: Dwa badania kontrolowane placebo przeprowadzono u pacjentek spełniających kryteria diagnostyczne DSM-III-R dla przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (ang. PMDD - Pre-Menstrual Dysphoric Disorder). Pacjentki włączano do badania, jeżeli występujące u nich objawy były na tyle nasilone, by zaburzać funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz związki z innymi ludźmi. Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne zostały wykluczone z udziału. W pierwszym badaniu, w którym przez 6 cykli w sposób ciągły podawano lek w dawce 20 mg na dobę, zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (drażliwość, lęk i dysforia). W drugim badaniu, w którym przez 3 cykle stosowano dawkowanie przerywane w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni), zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (wynik w skali Daily Record of Severity of Problems - codzienna ocena nasilenia zaburzeń). Na podstawie tych badań nie można jednak wyciągać definitywnych wniosków na temat skuteczności i czasu trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Epizody ciężkiej depresji: u dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat i powyżej przeprowadzono badania kliniczne kontrolowane grupą placebo. Wykazano, że fluoksetyna w dawce 20 mg jest znamienne bardziej skuteczna niż placebo w dwóch krótkoterminowych badaniach kluczowych, co oceniano na podstawie obniżenia całkowitej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (CDRS-R, Childhood Depression Rating Scale – Revised) oraz Globalnej Oceny Poprawy (CGI-I, Global Impression of Improvement). W obu tych badaniach pacjenci spełniali kryteria MDD (DSM-III lub DSM-IV) według trzech różnych ocen dokonywanych przez psychiatrów dziecięcych. Skuteczność stwierdzana w klinicznych badaniach fluoksetyny może zależeć od włączenia do nich wybranej

populacji pacjentów (w której w ciągu 3-5 tygodni nie dochodzi do spontanicznego ustąpienia choroby, a depresja utrzymuje się mimo poświęcenia dziecku należytej uwagi). Ograniczone są dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku dłużej niż 9 tygodni. Ogólnie, skuteczność fluoksetyny określa się jako umiarkowaną. Odpowiedź (oceniana jako pierwotny punkt docelowy, definiowany jako spadek o 30% punktacji CDRS-R) wykazała znamiennej różnicę w dwóch badaniach kluczowych (58% dla fluoksetyny vs. 32% dla placebo, $P = 0,013$; oraz 65% dla fluoksetyny vs. 54% dla placebo, $P = 0,093$). W tych dwóch badaniach średnie bezwzględne zmiany CDRS-R od wartości podstawowej do punktu końcowego wyniosły 20 dla fluoksetyny wobec 11 dla placebo, $P = 0,002$; oraz 22 dla fluoksetyny wobec 15 dla placebo, $P < 0,001$.

Wpływ na wzrost, patrz punkty 4.4 i 4.8: Po 19 tygodniach leczenia dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną w badaniu klinicznym uzyskano średnio 1,1 cm mniej przyrostu wzrostu ($p = 0,004$) i 1,1 kg mniej przyrostu masy ciała ($p = 0,008$) niż u osób otrzymujących placebo.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym ze średnią 1,8 lat ekspozycji na fluoksetynę, nie wykazano żadnej różnicy we wzroście dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną w stosunku do wzrostu w grupie kontrolnej nieleczonych fluoksetyną (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: fluoksetyna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność.

Dystrybucja: fluoksetyna jest w znacznym stopniu wiązana z białkami osocza (około 95%) i ulega rozległej dystrybucji do tkanek (objętość dystrybucji: 20 do 40 l/kg). Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się po kilkutygodniowym stosowaniu leku. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym po długotrwałym stosowaniu są zbliżone do wartości obserwowanych po 4 do 5 tygodniach.

Metabolizm: fluoksetyna ma nieliniowy profil farmakokinetyczny z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest zwykle w ciągu 6 do 8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana w procesie demetylacji głównie przez wątrobę przy udziale polimorficznego enzymu CYP2D6, z wytworzeniem aktywnego metabolitu norfluoksetyny (demetylofluoksetyny).

Wydalenie: okres półtrwania fluoksetyny w fazie eliminacji wynosi od 4 do 6 dni, a norfluoksetyny od 4 do 16 dni. Długie okresy półtrwania są odpowiedzialne za utrzymywanie się leku w ustroju przez 5 do 6 tygodni po przerwaniu leczenia. Wydalenie odbywa się przede wszystkim (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna przenika do mleka matki.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku: parametry kinetyczne nie ulegają zmianie u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież: średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż u młodzieży, a średnie stężenie norfluoksetyny – 1,5 razy większe. Stężenie po osiągnięciu równowagi dynamicznej zależy od masy ciała i jest wyższe u dzieci o niskiej masie (patrz punkt 4.2). Podobnie jak u dorosłych fluoksetyna i norfluoksetyna podlegają znacznej akumulacji po podaniu wielokrotnych dawek doustnych; stężenie stanu równowagi dynamicznej osiągnięte jest po 3-4 tygodniach codziennego podawania.

Niewydolność wątroby: w przypadku niewydolności wątroby (marskość alkoholowa), okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny wydłużają się odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub częstości podawania.

Niewydolność nerek: po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub całkowitą (bezmocz) niewydolnością nerek, parametry kinetyczne nie ulegały zmianie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak w przypadku wielokrotnego dawkowania można obserwować zwiększenie wartości plateau dla stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach nie dowodzą działania rakotwórczego lub mutagennego.

Badania przeprowadzone na młodych zwierzętach:

W badaniu toksykologicznym u młodych szczurów CD podawanie 30 mg/kg/dobę fluoksetyny chlorowodoru w dniach od 21 do 90 po urodzeniu prowadziło do nieodwracalnego zwyrodnienia jąder i ich martwicy, do wakuolizacji nabłonka najądrzy, a u osobników płci żeńskiej do niedojrzałości i inaktywacji dróg rodnych i zmniejszenia płodności. U osobników płci męskiej (10 i 30 mg/kg/dobę) i żeńskiej (30 mg/kg/dobę) występowało opóźnienie dojrzewania płciowego. Nie wiadomo, czy obserwacje te mają znaczenie dla stosowania produktu u ludzi. U szczurów otrzymujących 30 mg/kg występowało zmniejszenie długości kości udowych oraz zwyrodnienie mięśni szkieletowych, ich martwica i regeneracja, w porównaniu z grupą kontrolną. Dla dawki 10 mg/kg/dobę stężenie w osoczu u zwierząt było w przybliżeniu o 0,8 do 8,8 razy większe dla fluoksetyny i o 3,6 do 23,2 razy większe dla norfluoksetyny niż zazwyczaj obserwowano u pacjentów pediatrycznych. Dla dawki 3 mg/kg/dobę stężenia w osoczu u zwierząt były w przybliżeniu o 0,04 do 0,5 razy większe dla fluoksetyny i o 0,3 do 2,1 razy większe dla norfluoksetyny niż zazwyczaj obserwowano u pacjentów pediatrycznych.

Badanie u młodych myszy wykazało, że hamowanie przenośnika serotoniny przeciwdziała tworzeniu się kości. Spostrzeżenie to znajduje – jak się zdaje – potwierdzenie w obserwacjach klinicznych. Nie ustalono, czy proces ten jest odwracalny.

Inne badanie na młodych myszach (otrzymujących produkt od 4 do 21 dnia po urodzeniu) dowiodło, że hamowanie przenośnika serotoniny wywiera długotrwały wpływ na zachowanie się zwierząt. Nie wiadomo, czy zjawisko to jest odwracalne. Nie ustalono też, czy ma ono znaczenie kliniczne.

Badania przeprowadzone na dorosłych zwierzętach:

W badaniach nad rozrodem szczurów dotyczących drugiego pokolenia, fluoksetyna nie wykazywała niekorzystnego wpływu na kojarzenie ani na płodność szczurów, nie działała teratogennie ani nie wpływała na wzrost, rozwój i parametry reprodukcyjne potomstwa.

Stężenia podawanego z pokarmem leku odpowiadały w przybliżeniu 1,5, 3,9 i 9,7 mg fluoksetyny /kg masy ciała.

U samców myszy, którym codziennie przez 3 miesiące podawano z pokarmem fluoksetynę w dawce odpowiadającej w przybliżeniu 31 mg/kg m.c., wykazano spadek masy jąder i zaburzenia spermatogenezy (hipospermatogeneza). Jednakże ten poziom dawki przekraczał maksymalną dawkę tolerowaną (MTD), gdyż wystąpiły znaczące oznaki toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana żelowana

Skład kapsułki:

Korpus:

Żelaza tlenek żółty E 172

Tytanu dwutlenek E 171

Żelatyna

Wieczko:

Błękit brylantowy E 133

Żelaza tlenek żółty E 172

Tytanu dwutlenek E 171

Żelatyna

Składniki tuszu do nadruku

Węgiel aktywny i szelak (E 904)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 14, 20, 30, 50, 70 lub 100 kapsułek w opakowaniu blistrowym PVC/Aluminium lub PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED. CS. Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 16055

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2009.10.29

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018.07.20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.12.2020