

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoxetine Vitama, 20 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 22,357 mg fluoksetyny chlorowodoru, co odpowiada 20 mg fluoksetyny (*Fluoxetinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka żelatynowa z nieprzezroczystym zielonym wieczkiem i żółtym korpusem, w rozmiarze „4”, wypełniona białym do prawie białego proszkiem i z nadrukowanym „J” na nieprzezroczystym zielonym wieczku oraz „96” na żółtym korpusie za pomocą czarnego tuszu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Epizody dużej depresji.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Bulimia (żarłoczność psychiczna): fluoksetyna jest wskazana jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów.

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i starsze

Umiarkowany do ciężkiego epizod dużej depresji, jeżeli depresja nie ustępuje 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

Epizody dużej depresji

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Należy ocenić skutki terapii i odpowiednio dostosować dawkowanie w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia i następnie według oceny klinicznej. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na dawkę 20 mg, można ją stopniowo zwiększyć do maksymalnej dawki 60 mg (patrz punkt 5.1), chociaż po większych dawkach częstość działań niepożądanych bywa większa. Dostosowanie dawkowania powinno odbywać się stopniowo w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta tak, aby otrzymywał najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, przez co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy ustąpiły.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ang. OCD)

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecaną dawką jest 20 mg na dobę. Jeżeli po dwóch tygodniach odpowiedź na 20 mg jest niewystarczająca, u niektórych pacjentów dawkę można zwiększyć stopniowo do dawki maksymalnej 60 mg, choć po większych dawkach może wystąpić zwiększona częstość działań niepożądanych.

Jeżeli nie obserwuje się poprawy w ciągu 10 tygodni, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną. W przypadku 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 kontynuacja leczenia ponad 10 tygodni wydaje się 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.

Długotrwała skuteczność (ponad 24 tygodnie) nie została udowodniona w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD).

Bulimia (żarłoczność psychiczna):

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 60 mg na dobę. Nie wykazano długotrwałej skuteczności (powyżej 3 miesięcy) w leczeniu żarłoczności psychicznej.

Wszystkie wskazania:

Dorośli: zalecana dawka może być zwiększona lub zmniejszona. Dawki ponad 80 mg na dobę nie były systematycznie oceniane.

Po zakończeniu leczenia, substancje czynne leku pozostają w organizmie przez wiele tygodni. Należy o tym pamiętać przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia.

Kapsułki i postacie płynne są biorównoważne.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i powyżej (umiarkowany do ciężkiego epizod depresji):

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem specjalisty, który powinien je także monitorować. Dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę, podawane jako 2,5 ml fluoksetyny w postaci płynnej. Dawkę należy dostosowywać ostrożnie, indywidualnie u każdego pacjenta, starając się utrzymać najmniejszą dawkę skuteczną.

Po jednym do dwóch tygodni dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące dawek większych niż 20 mg jest minimalne. Niewiele jest też danych na temat leczenia dłuższego niż 9 tygodni.

Dzieci o małej masie ciała:

Z powodu większego stężenia w osoczu u dzieci o małej masie ciała, efekt terapeutyczny można uzyskać, stosując mniejsze dawki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów pediatrycznych, którzy odpowiadają na leczenie, po 6 miesiącach należy ponownie rozważyć konieczność jego kontynuowania. Jeżeli po 9 tygodniach nie występuje efekt kliniczny, konieczność leczenia powinna być ponownie rozważona.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Przy zwiększaniu dawki zalecana jest ostrożność, a dawka dobową nie powinna na ogół przekraczać 40 mg. Maksymalną zalecaną dawką jest 60 mg na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Objawy odstawiennne obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny:

Należy unikać nagłego odstawienia. Przy odstawianiu fluoksetyny należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli pojawią się niemożliwe do tolerowania objawy po zmniejszeniu dawki lub podczas odstawiania leku, wówczas można rozważyć zastosowanie poprzednio zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, lecz w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Fluoksetyna może być podawana w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych, podczas posiłku lub między posiłkami.

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 monoaminooksydazy (np. iproniazyd) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Fluoksetyna jest przeciwwskazana w połączeniu z metoprololem stosowanym w leczeniu niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Populacja pediatryczna - Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia

W badaniach klinicznych, zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż u grupy stosującej placebo. Fluoksetyna może być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat jedynie w leczeniu epizodów dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego i nie może być stosowana w innych wskazaniach. Jeśli ze względów klinicznych zapadnie jednak decyzja o podjęciu leczenia, pacjent powinien być dokładnie monitorowany, czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze. Dodatkowo, istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące długoterminowego wpływu na bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży, włączając wpływ na wzrost, dojrzewanie płciowe i poznawcze oraz rozwój emocjonalny i behawioralny (patrz punkt 5.3).

W 19-tygodniowym badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie przyrostu wzrostu i masy ciała u dzieci i młodzieży leczonej fluoksetyną (patrz punkt 5.1). Nie ustalono, czy jest to efekt uzyskania normalnego dorosłego wzrostu. Nie można wykluczyć możliwości opóźnienia w uzyskaniu dojrzałości płciowej (patrz punkt 5.3 i 4.8). Wzrost i rozwój płciowy (wzrost, masa ciała i stopnie wg skali Tanner'a) powinny być monitorowane w trakcie i po zakończeniu leczenia fluoksetyną. Jeśli któryś jest spowolniony, należy rozważyć konsultację z lekarzem pediatrą.

W badaniach klinicznych często raportowano o wstępowaniu objawów manii i hipomanii (patrz punkt 4.8). Dlatego też zalecana jest regularna obserwacja pod względem wystąpienia epizodów manii i hipomanii. Należy przerwać stosowanie fluoksetyny, jeśli pacjent wchodzi w fazę maniakałną.

Ważne jest, aby lekarz przepisujący lek przedyskutował zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania fluoksetyny z dzieckiem lub młodą osobą i (lub) jego opiekunami.

Wysypka i reakcje alergiczne

Opisywano wysypkę, reakcje anafilaktoidalne oraz postępujące objawy ogólne, czasami poważne (dotyczące skóry, nerek, wątroby lub płuc). Jeśli wystąpi wysypka lub inne objawy alergii, dla których nie można ustalić alternatywnej etiologii, leczenie fluoksetyną należy przerwać.

Napady padaczkowe

Napady padaczkowe stanowią potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwdepresyjnymi. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetyna powinna być ostrożnie wprowadzana u pacjentów zgłaszających w wywiadzie napady drgawek. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego rozwiną się stany padaczkowe lub jeśli występuje zwiększenie częstotliwości napadów. Stosowania fluoksetyny należy unikać u pacjentów z niestabilną padaczką, natomiast pacjentów z kontrolowaną padaczką należy dokładnie monitorować (patrz punkt 4.5).

Terapia elektrowstrząsami

Istnieją rzadkie doniesienia o przedłużających się napadach drgawkowych u pacjentów stosujących fluoksetynę i poddawanych leczeniu elektrowstrząsami, dlatego zalecana jest ostrożność.

Mania

Leki przeciwdepresyjne powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów, u których wcześniej występowała mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fluoksetyny należy przerwać u pacjentów wchodzących w fazę maniakalną.

Czynność wątroby/czynność nerek

Fluoksetyna ulega znacznemu metabolizmowi w wątrobie i jest wydalana przez nerki. Stosowanie mniejszych dawek, np. co drugi dzień, zaleca się pacjentom ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Podczas podawania fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez okres 2 miesięcy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min) wymagających dializy, stężenia w osoczu fluoksetyny lub norfluoksetyny były takie same, jak u osób z grupy kontrolnej o prawidłowej czynności nerek.

Tamoksyfen

Fluoksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może prowadzić do zmniejszenia stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego też, jeśli jest to możliwe, nie należy stosować fluoksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym *torsades de pointes* (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami takimi jak: wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, wywiad rodzinny w kierunku wydłużenia odstępu QT lub innych stanów klinicznych, które predysponują do zaburzeń rytmu serca (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca) lub zwiększone narażenie na fluoksetynę (np. zaburzenia wątroby).

Jeżeli leczeni są pacjenci ze stabilną chorobą serca, należy rozważyć przed rozpoczęciem leczenia wykonanie oceny za pomocą badania EKG. Jeśli podczas leczenia fluoksetyną występują objawy zaburzenia rytmu serca, to leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Zmniejszenie masy ciała

U pacjentów stosujących fluoksetynę może wystąpić zmniejszenie masy ciała, zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie produktami z grupy SSRI może zmieniać zdolność organizmu do kontroli stężenia glukozy. Podczas leczenia fluoksetyną występowała hipoglikemia, natomiast

hiperglikemia pojawiała się po zaprzestaniu leczenia. Może okazać się konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). 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 jej wystąpienia. 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 ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczych, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi 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 terapii i w przypadku zmiany dawki, należy uważnie 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.

Akatyzya lub niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny wiązało się z rozwojem akatyzyi, charakteryzującej się niepokojem subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożliwością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których takie objawy wystąpią, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Objawy odstawiennic obserwowane w przypadku przerwania leczenia lekami z grupy SSRI

Objawy odstawiennic występują często w przypadku przerwania leczenia, zwłaszcza gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane występowały po przerwaniu leczenia u około 60% pacjentów w grupie stosującej fluoksetynę oraz w grupie placebo. 17% zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennic może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także tempo zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszano: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), osłabienie (astenia), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w okresie 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 lub więcej miesięcy). Dlatego w przypadku zakończenia leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki fluoksetyny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz podpunkt „Objawy odstawiennic obserwowane po przerwaniu stosowania

fluoksetyny”, punkt 4.2).

Krwawienia

Istnieją raporty dotyczące wylewów w obrębie skóry, takich jak: wybroczyny oraz plamica, związanych z lekami z grupy SSRI. Wybroczyny opisywano jako zjawisko niezbyt często występujące podczas leczenia fluoksetyną. Inne krwawienia (np. krwawienia z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry lub śluzówki) były opisywane rzadko. Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów stosujących leki z grupy SSRI, szczególnie w skojarzeniu z doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi, lekami o znanym działaniu zaburzającym czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina), fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NSAID – ang. nonsteroidal anti-inflammatory drugs]) lub inne leki, które mogą zwiększyć ryzyko krwawienia, a także u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Rozszerzenie źrenic (mydriaza)

Podczas stosowania fluoksetyny zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic; dlatego też należy zachować ostrożność, przepisując fluoksetynę pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub pacjentom, u których występuje ryzyko ostrej postaci jaskry z wąskim kątem przesączania.

Zespół serotoninowy lub objawy podobne do objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego

Rzadko opisywano zespół serotoninowy lub objawy podobne do objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania z innymi lekami serotoninergicznymi (między innymi L-tryptofanem) i (lub) neuroleptycznymi (patrz punkt 4.5). Ponieważ zespoły te mogą wywołać stany potencjalnie zagrożające życiu (charakteryzujące się takimi objawami jak: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego - splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie postępujące do delirium i śpiączki), należy wówczas rozpocząć leczenie objawowe.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoamino oksydazy (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 monoamino oksydazy (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, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania:

Rozważając interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi (np. w przypadku zmiany 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 wychwytu zwrotnego serotoniny) 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, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności 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:

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania metoprololu m.in. nadmiernej bradykardii, może zostać zwiększone z powodu zahamowania jego metabolizmu przez fluoksetynę (patrz punkt 4.3).

Połączenia niezalecane

Tamoksyfen:

W literaturze opisano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia jednego z bardziej czynnych form tamoksyfenu, tj. endoksyfenu, w osoczu. W niektórych badaniach obserwowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Jako że nie można wykluczyć ograniczonego działania tamoksyfenu, nie należy stosować go jednocześnie z potencjalnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym fluoksetyna), jeśli możliwe (patrz punkt 4.4).

Alkohol:

W formalnych testach fluoksetyna nie zwiększała stężenia alkoholu we krwi ani nie wzmacniała działania alkoholu. Jednak podczas leczenia lekami z grupy SSRI picie alkoholu nie jest zalecane.

Inhibitory monoaminooksydazy typu A (w tym linezolid i chlorek metyloktioniny (błękit metylenowy)):

Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, w tym biegunki, tachykardii, pocenia się, drżeń, splątania lub śpiączki. Jeśli nie można uniknąć stosowania tych leków z fluoksetyną, należy ściśle kontrolować stan pacjenta, a stosowanie tych leków należy rozpoczynać od najniższych zalecanych dawek (patrz punkt 4.4).

Mekwitazyna:

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych mekwitazyny (takich jak wydłużenie odstępu QT) może być zwiększone w wyniku hamowania metabolizmu mekwitazyny przez fluoksetynę.

Połączenia wymagające ostrożności

Fenytoina:

Obserwowano zmiany stężeń we krwi podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną. W niektórych przypadkach występują objawy toksyczności. Należy rozważyć stosowanie zachowawczych schematów dawkowania podawanego jednocześnie leku oraz rozważyć kontrolowanie stanu klinicznego.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (lit, tramadol, tryptany, tryptofan, selegilina (MAO-B), dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)):

Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego o łagodnym nasileniu podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) z lekami, które również mają działanie serotonergiczne. Dlatego też, jednoczesne leczenie fluoksetyną i wymienionymi lekami należy przeprowadzać ostrożnie, dokładnie i często monitorując stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT:

Badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pomiędzy fluoksetyną i innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT nie zostały przeprowadzone. Nie można wykluczyć dodatkowego wpływu fluoksetyny i innych produktów leczniczych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania fluoksetyny z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (takie jak sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna, niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Leki wpływające na krzepnięcie krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe niezależnie od ich mechanizmu działania, leki przeciwplytkowe, w tym kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne):

Łączne stosowanie z fluoksetyną zwiększa ryzyko krwawień. Zalecane jest monitorowanie stanu pacjentów, a w przypadku osób stosujących łącznie fluoksetynę i doustne leki przeciwzakrzepowe częstsze kontrolowanie współczynnika czasu protrombinowego (INR). Należy rozważyć konieczność dostosowania dawki leków wpływających na krzepnięcie krwi zarówno w trakcie terapii fluoksetyną, jak i po jej zakończeniu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Cyproheptadyna:

Zgłoszono pojedyncze przypadki obniżenia działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny u pacjentów stosujących jednocześnie cyproheptadynę.

Leki powodujące hiponatremię:

Hiponatremia jest działaniem niepożądanym fluoksetyny. Jednoczesne stosowanie fluoksetyny z lekami powodującymi hiponatremię (np. diuretykami, dezmozopresyną, karbamazepiną i okskarbazepiną) może zwiększać ryzyko hiponatremii (patrz punkt 4.8).

Leki obniżające próg drgawkowy:

Drgawki są działaniem niepożądanym fluoksetyny. Jednoczesne stosowanie fluoksetyny z lekami obniżającymi próg drgawkowy (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, innymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, pochodnych fenotiazyny, pochodnych butyrofenonu, meflochiny, chlorochiny, bupropionem, tramadolem) może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

Inne leki metabolizowane przez enzym CYP2D6:

Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, dlatego też jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez ten sam układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji, szczególnie z tymi, które mają wąski indeks terapeutyczny (takie jak flekainid, propafenon i nebiwolol) oraz tymi, które wymagają indywidualnego dostosowania dawki, a także z atomoksetyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i risperidonem. Stosowanie tych leków z fluoksetyną należy rozpocząć od najmniejszych dawek lub dawki wcześniej stosowane odpowiednio zmniejszyć. 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 nieznan. 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 sugerowały, iż stosowanie leków z grupy SSRI w czasie ciąży, szczególnie w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko to w przybliżeniu 5 przypadków na 1 000 ciąż. W populacji ogólnej występują 1 do 2 przypadków PPHN na 1 000 ciąż.

Ponadto, pomimo że fluoksetyna może być stosowana w czasie ciąży, ostrożność jest wskazana, szczególnie podczas stosowania w zaawansowanej ciąży lub bezpośrednio przed porodem, ze względu na następujące skutki opisywane u noworodków: drażliwość, drżenie, zmniejszone napięcie mięśni, uporczywy płacz, zaburzenia ssania i snu. Opisywane objawy mogą być oznaką działania serotonergicznego lub zespołu odstawiennego. Czas do wystąpienia tych objawów i czas ich utrzymywania się może być związany z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (4-16 dni).

Karmienie piersią:

Wiadomo, że fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna są wydzielane z ludzkim mlekiem. Opisywano niepożądane działania tych substancji u niemowląt karmionych piersią. Jeśli leczenie fluoksetyną jest uznawane za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jednakże, jeśli karmienie piersią jest kontynuowane, należy stosować 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 i obsługiwanie maszyn

Fluoksetyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Choć wykazano, że fluoksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych u zdrowych ochotników, każdy lek psychoaktywny może zaburzać zdolność oceny oraz umiejętności. Pacjentom należy zalecić unikanie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn aż do chwili, gdy będą pewni, że ich zachowanie nie uległo zaburzeniu.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących fluoksetynę były: ból głowy, nudności, bezsenność, zmęczenie i biegunka. Częstość występowania i intensywność działań niepożądanych mogą się zmniejszać w miarę kontynuacji leczenia i zwykle nie prowadzą do przerwania terapii.

b) Tabela zestawienia działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane u dorosłych i dzieci podczas leczenia fluoksetyną. Niektóre działania niepożądane są podobne do tych obserwowanych z innymi SSRI.

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 $< 1/1\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
			Trombocytopenia Neutropenia Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza
Zaburzenia układu endokrynologicznego			
			Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
	Zmniejszenie apetytu ¹		Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne			
Bezsenna ²	Lęk Nerwowość Niepokój Napięcie Zmniejszenie libido ⁴ Zaburzenie snu Nieprawidłowe sny ³	Depersonalizacja Podwyższony nastrój Euforyczny nastrój Nieprawidłowe myślenie Zaburzenie orgazmu ⁵ Bruksizm Myśli i zachowania samobójcze ⁶	Hipomania Mania Halucynacje Pobudzenia Napady paniki Splątanie Jąkanie się Agresja
Zaburzenie układu nerwowego			
Ból głowy	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ospałość Senność ⁷ Drżenie	Nadpobudliwość psychomotoryczna Dyskineza Ataksja Zaburzenia równowagi Mioklonie Zaburzenia pamięci	Drgawki Akatyzyja Zespół policzkowo-językowy Zespół serotoninowy
Zaburzenie oka			
	Zamazane widzenie	Rozszerzenie źrenic	
Zaburzenia ucha i błędnika			
		Szumy uszne	
Zaburzenia serca			
	Kołatanie serca		Komorowe zaburzenia rytmu serca w tym <i>torsades de pointes</i> Wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG
Zaburzenia naczyniowe			
	Uderzenia gorąca ⁸	Niedociśnienie	Zapalenie naczyń Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
	Ziewanie	Duszność Krwawienie z nosa	Zapalenie krtani Zdarzenia płucne (w tym procesy zapalne o

			różnej histopatologii i (lub) zwłóknienie ⁹
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka Nudności	Wymioty Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Trudności w połykaniu Krwawienie z przewodu pokarmowego ¹⁰	Ból przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby
Zapalenie skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka ¹¹ Pokrzywka Swędzenie Nadmierne pocenie się	Łysienie Zwiększona skłonność do tworzenia się siniaków Zimne poty	Obrzęk Wybroczyny Reakcje nadwrażliwości Plamica Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (Zespół Lyella)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból stawów	Drżenie mięśni	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
	Częste oddawanie moczu ¹²	Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu Zaburzenie oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Krwawienia z dróg rodnych ¹³ Zaburzenia erekcji Zaburzenia wytrysku ¹⁴	Zaburzenia seksualne	Mlekotok, Hiperprolaktynemia Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ¹⁵	Uczucie zdenerwowania Dreszcze	Apatia Złe samopoczucie Uczucie zimna Uczucie gorąca	Krwawienia z błony śluzowej
Badania diagnostyczne			
	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności aminotransferaz Wzrost gammaglutamylotransferazy

¹ W tym anoreksja.

² W tym budzenie się wcześnie rano, bezsenność początkowa, trudności w kontynuowaniu snu.

³ W tym utrata popędu płciowego.

⁴ W tym koszmary.

⁵ W tym brak orgazmu.

⁶ W tym samobójstwo, depresja, samookaleczenie, myśli o samookaleczeniu, zachowania samobójcze, myśli samobójcze, próby samobójcze, chorobliwe myśli, zachowania dążące do samookaleczenia. Objawy te mogą być spowodowane chorobą podstawową.

⁷ W tym nadmierna senność, sedacja.

⁸ W tym uderzenia gorąca.

⁹ W tym niedodma, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc.

¹⁰ W tym najczęściej krwawienia z dziąseł, krwawe wymioty, krew w kale, krwawienia z odbytnicy, biegunka krwotoczna, smoliste stolce, krwawienia w przebiegu choroby wrzodowej żołądka.

¹¹ W tym rumień, złuszcząca się wysypka, potówki czerwone, wysypka, wysypka rumieniowa, zapalenie mieszków włosowych, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa, pępkowy rumień przekrwieniony.

¹² W tym częstomocz.

¹³ W tym krwawienie z szyjki macicy, zaburzenia macicy, krwawienia z macicy, krwotok z narządów płciowych, obfite nieregularne krwawienie miesięczkowe, krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, nadmierne częste miesiączkowanie, krwawienie po menopauzie, krwawienie z macicy, krwotok z pochwy.

¹⁴ W tym niepowodzenie w uzyskaniu wytrysku, zaburzenia wytrysku, przedwczesny wytrysk, wytrysk opóźniony, wytrysk wsteczny.

¹⁵ W tym osłabienie.

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

Donoszono o przypadkach myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia fluoksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Złamania kości:

Badania epidemiologiczne, głównie przeprowadzone wśród pacjentów powyżej 50 lat wykazują na zwiększone ryzyko łamliwości kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI i TCA (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka jest nieznan.

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia fluoksetyną:

Przerwanie leczenia fluoksetyną zwykle prowadzi do występowania objawów odstawiennych.

Reakcje najczęściej zgłaszane to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), osłabienie, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Generalnie zdarzenia te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone (patrz punkt 4.4). Dlatego też zaleca się stopniowe odstawianie leku poprzez zmniejszanie dawki, gdy leczenie fluoksetyną nie jest już konieczne (punkt 4.2 i 4.4).

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

Działania niepożądane, które były obserwowane w innej częstości występowania lub w szczególności w tej grupie pacjentów, zostały opisane poniżej. Częstość tych zdarzeń jest oparta na ekspozycji w trakcie badań klinicznych u dzieci.

W klinicznych badaniach pediatrycznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (raportowane były zdarzenia takie jak: gniew, drażliwość, agresja, pobudzenie, zespół aktywacji), reakcje maniakalne, włącznie z manią i hipomanią (nie występowały wcześniej u tych pacjentów) oraz krwawienia z nosa były często zgłaszane, jak również obserwowane częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie placebo.

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

W badaniach klinicznych u dzieci leczenie fluoksetyną było także związane ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy alkalicznej.

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

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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają zwykle łagodny przebieg. Objawy przedawkowania to: nudności, wymioty, napady drgawek, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowej arytmii do zatrzymania pracy serca, (włączając rytm węzłowy i zaburzenia komorowe rytmu serca) lub zmiany w badaniu EKG wskazujące na wydłużenie odstępu QT aż do zatrzymania akcji serca (w tym bardzo rzadkie przypadki *torsade de pointes*), zaburzenia czynności płuc oraz zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego – od stanu podniecenia do śpiączki. Śmiertelność spowodowana przedawkowaniem samej fluoksetyny była szczególnie rzadka.

Sposób postępowania

Zalecane jest monitorowanie pracy serca i oznak życiowych oraz ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Brak specyficznego antidotum.

Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja oraz transfuzja wymienna nie odnoszą zwykle pozytywnych skutków. Węgiel aktywowany, który można podać z sorbitolem, może być podobnie lub bardziej skuteczny od wymiotów lub płukania żołądka. Przeciwdziałając przedawkowaniu, należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. Konieczny może być dłuższy czas obserwacji medycznej w przypadkach pacjentów, którzy zażyli nadmierne ilości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jeśli przyjmują oni także, lub ostatnio przyjmowali fluoksetynę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.
Kod ATC: N 06 AB 03.

Mechanizm działania

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny, co prawdopodobnie jest jej mechanizmem działania. Fluoksetyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa względem innych receptorów, takich jak $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, oraz β -adrenergicznych, serotoninerгіcznych, dopaminergicznych, histaminergicznych H1, muskarynowych oraz receptorów GABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji:

Przeprowadzono próby kliniczne u pacjentów z dużą depresją, stosując substancję czynną i kontrolę placebo. Fluoksetyna okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo według Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D). W badaniach tych fluoksetyna wywoływała znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na lek (zdefiniowane jako zmniejszenie wyniku w skali HAM-D o 50%) oraz remisji, w porównaniu do placebo.

Odpowiedź na dawkę:

W badaniach ze stałą dawką u pacjentów z dużą depresją obserwowano płaską krzywą odpowiedzi na dawkę, co sugeruje brak korzyści ze stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże z doświadczenia klinicznego wynika, że u niektórych pacjentów może być korzystne zwiększenie dawki.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne:

W badaniach krótkoterminowych (poniżej 24 tygodni), fluoksetyna okazała się znacznie bardziej skuteczna niż placebo. Wpływ terapeutyczny zaobserwowano po dawce 20 mg na dobę, lecz po większych dawkach (40 lub 60 mg na dobę) widoczny był większy odsetek odpowiedzi na lek. W badaniach długoterminowych (rozszerzona faza trzech badań krótkoterminowych oraz badanie zapobiegania nawrotom choroby) nie wykazano skuteczności.

Bulimia (żarłoczność psychiczna):

W badaniach krótkoterminowych (poniżej 16 tygodni), wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających kryteria DSM-III-R dla bulimii, fluoksetyna w dawce 60 mg na dobę okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo w zmniejszaniu napadów żarłoczności i prowokowania wymiotów. Jednak w kwestii skuteczności długoterminowej nie można wyciągać wniosków.

Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo z udziałem pacjentek spełniających kryteria DSM-IV dla przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder, PMDD). Do badań włączono pacjentki z objawami zaburzającymi ich funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz kontakty z innymi osobami. Wykluczono pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne. W pierwszym badaniu, polegającym na nieprzerwanym przyjmowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 6 kolejnych cykli, zaobserwowano poprawę w zakresie pierwszorzędowego parametru skuteczności (drażliwość, lęk i dysforia). W drugim badaniu, w którym pacjentki przyjmowały lek tylko w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni) przez 3 kolejne cykle, także zaobserwowano poprawę w zakresie pierwszorzędowego parametru skuteczności (wg skali nasilenia objawów codziennych, Daily Record of Severity of Problems). Jednak na podstawie wyników badań nie można sformułować ostatecznych wniosków w kwestii skuteczności działania i czasu trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Epizody dużej depresji (dzieci i młodzież):

Przeprowadzono badania porównawcze względem placebo z udziałem dzieci w wieku powyżej 8 lat i młodzieży. W dwóch krótkotrwałych badaniach decydujących wykazano istotnie większą skuteczność działania fluoksetyny w dawce 20 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmniejszenia całkowitej liczby punktów w poprawionej skali oceny depresji wieku dziecięcego (Childhood Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R) oraz w skali ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I). Uczestniczący w obydwu badaniach pacjenci w ocenie doświadczonych psychiatrów dziecięcych spełniali kryteria DSM-III lub DSM-IV dla dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego podczas trzech różnych ocen. Skuteczność działania fluoksetyny w badaniach może zależeć od udziału wybranej populacji pacjentów (osoby, u których objawy nie ustąpiły samoistnie w ciągu 3-5 tygodni, a depresja utrzymywała się w warunkach znacznego zainteresowania). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fluoksetyny w okresie dłuższym niż 9 tygodni są ograniczone. Zwykle skuteczność działania fluoksetyny była niewielka. W jednym z dwóch decydujących badań stwierdzono większą w sposób statystycznie istotny różnicę w zakresie wskaźnika odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy określony jako zmniejszenie punktacji w skali CDRS-R o 30%) (58% dla fluoksetyny względem 32% dla placebo, $P=0,013$ oraz 65% dla fluoksetyny względem 54% dla placebo, $P=0,093$). W obydwu tych badaniach średnia bezwzględna zmiana punktacji w skali CDRS-R od punktu wyjścia do punktu końcowego wynosiła 20 dla fluoksetyny względem 11 dla placebo, $P=0,002$ oraz 22 dla fluoksetyny względem 15 dla placebo, $P<0,001$.

Wpływ na wzrost (dzieci i młodzież), patrz punkty 4.4 i 4.8:

Po 19 tygodniach leczenia, u dzieci stosujących fluoksetynę podczas badań klinicznych zaobserwowano zmniejszenie przyrostu wzrostu o 1,1 cm ($P=0,004$) i wagi o 1,1 kg ($P=0,008$) w

porównaniu z dziećmi przyjmującymi placebo. Donoszono również o pojedynczych przypadkach opóźnienia wzrostu.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym z odpowiednio dobraną grupą kontrolną i ze średnim okresem 1,8 roku ekspozycji na fluoksetynę, nie wykazano żadnych różnic we wzroście u dzieci i młodzieży leczonej fluoksetyną w stosunku do wzrostu w grupie kontrolnej nieleczonej fluoksetyną (0,00 cm, $p=0,9673$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fluoksetyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Biodostępność nie jest zaburzona przez spożywanie posiłków.

Dystrybucja

Fluoksetyna jest w znacznym stopniu wiązana z białkami osocza (około 95%) i ulega szerokiej dystrybucji (objętość dystrybucji: 20-40 l/kg mc.). Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskiwane są po kilkutygodniowym dawkowaniu. Stężenia w stanie stacjonarnym po długotrwałym stosowaniu są podobne do stężeń obserwowanych po 4-5 tygodniach.

Metabolizm

Fluoksetyna ma nieliniowy profil farmakokinetyczny z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest w około 6 do 8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przez enzym polimorficzny CYP2D6. Fluoksetyna jest metabolizowana w wątrobie głównie do aktywnego metabolitu norfluoksetyny (demetylofluoksetyny), przez demetylację.

Eliminacja

Okres półtrwania fluoksetyny w fazie eliminacji wynosi 4 do 6 dni a dla norfluoksetyny - 4 do 16 dni. Te długie okresy półtrwania odpowiedzialne są za obecność leku w 5-6 tygodni po zakończeniu jego podawania. Wydalanie odbywa się głównie (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna jest wydzielana do mleka kobiecego.

Populacje o zwiększonym ryzyku

Pacjenci w podeszłym wieku:

Parametry kinetyczne nie zmieniają się u zdrowych pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi osobami.

Dzieci i młodzież:

Średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest około 2 razy większe niż u młodzieży, natomiast średnie stężenie norfluoksetyny jest 1,5 razy większe. Stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym są zależne od masy ciała i większe stężenia stwierdza się u dzieci o mniejszej masie ciała (patrz punkt 4.2). Podobnie jak u osób dorosłych, po podaniu wielu dawek doustnych fluoksetyna i norfluoksetyna gromadzi się w organizmie; stężenia w stanie stacjonarnym uzyskiwano w ciągu 3-4 tygodni stosowania leku.

Niewydolność wątroby:

W przypadku niewydolności wątroby (alkoholowa marskość wątroby), okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny są wydłużone odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy rozważyć mniejszą dawkę lub rzadsze podawanie produktu.

Niewydolność nerek:

Po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny pacjentom z łagodną, umiarkowaną lub całkowitą (anuria) niewydolnością nerek, parametry kinetyczne nie uległy zmianie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak po powtarzanym podaniu, można zaobserwować zwiększenie stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na rakotwórczość lub mutagenność w badaniach *in vitro* i w badaniach na zwierzętach.

Badania 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 mc., wykazano spadek masy jąder i zaburzenia spermatogenezy (hipospermatogeneza). Jednakże ten poziom dawki przekraczał maksymalną dawkę tolerowaną (MTD), gdyż wystąpiły znaczące oznaki toksyczności.

Badania na młodych osobnikach

W badaniu toksykologicznym przeprowadzonym na młodych osobnikach szczurów podawanie chlorowodoru fluoksetyny w dawce 30 mg/kg mc. na dobę w okresie od 21 do 90 dni po narodzeniu spowodowało nieodwracalne zmiany zwyrodnieniowe i martwicę jąder, wakuolizację komórek nabłonka najądrzy, niedojrzałość i brak aktywności żeńskich narządów rozrodczych oraz zmniejszenie płodności zwierząt. U osobników męskich (10 i 30 mg/kg mc. na dobę) oraz u osobników żeńskich (30 mg/kg mc. na dobę) obserwowano opóźnienie dojrzewania płciowego. Nieznane jest znaczenie wyników tych badań dla ludzi. U szczurów otrzymujących lek w dawce 30 mg/kg mc. stwierdzono także zmniejszenie długości kości udowej w porównaniu z grupą kontrolną oraz zwyrodnienie, martwicę i regenerację mięśni szkieletowych. Po dawce wynoszącej 10 mg/kg mc. na dobę uzyskano stężenia osoczowe leku u zwierząt około 0,8 do 8,8 razy (fluoksetyna) i 3,6 do 23,2 razy (nurfluoksetyna) większe niż stężenia obserwowane zwykle u dzieci. Po dawce wynoszącej 3 mg/kg mc. na dobę uzyskano stężenia osoczowe leku u zwierząt około 0,04 do 0,5 razy (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1 razy (nurfluoksetyna) większe niż stężenia obserwowane zwykle u dzieci.

Badania przeprowadzone na młodych osobnikach myszy wskazują, że zahamowanie aktywności transportera serotoniny zapobiega przyrostowi masy kostnej w procesie rozwoju kości. Wydaje się, że badania kliniczne potwierdzają te wyniki. Nie ustalono, czy efekt ten jest odwracalny.

W innym badaniu przeprowadzonym na młodych osobnikach myszy (przyjmujących fluoksetynę w okresie od 4 do 21 dni po narodzeniu) wykazano, że zahamowanie aktywności transportera serotoniny ma długotrwały wpływ na zachowanie zwierząt. Nie ma danych dotyczących odwracalności tego efektu. Nie ustalono znaczenia klinicznego tego faktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Ostonka kapsułki:

Korpus:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Wieczko:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Błękit patentowy V (E 131)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Tusz:

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fluoxetine Vitama, kapsułki, twarde dostępne są w blisterach z folii PVC/PVDC/Aluminium/PVC i w butelkach z HDPE z zamknięciem z PP, w tekturowym pudełku.

Blistry: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, i 60 kapsułek, twardych.

Butelka: 28 i 500 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07-04-2017