

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deprexetin, 20 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka twarda zawiera 20 mg fluoksetyny (*Fluoxetinum*) w postaci chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka twarda barwy kremowo-jasnozielonej wypełniona białym, bezwonny proszkiem

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 powyżej

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

Dorośli

Epizody dużej depresji

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku: zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Należy ocenić skuteczność dawki i jeśli to konieczne odpowiednio ją dostosować w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie według oceny klinicznej. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na dawkę 20 mg, można ją stopniowo zwiększać do maksymalnej dawki 60 mg (patrz punkt 5.1), chociaż w przypadku stosowania większych dawek częstość występowania działań niepożądanych może być większa. Dostosowanie dawkowania powinno odbywać się stopniowo, w zależności od stanu klinicznego indywidualnego pacjenta tak, aby otrzymywał on najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, przez co najmniej 6 miesięcy, co ma na celu zapewnienie, że objawy ustąpiły.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku: zalecana dawka dobową wynosi od 20 mg.

Jeżeli po dwóch tygodniach odpowiedź na 20 mg jest niewystarczająca, u niektórych pacjentów dawkę można zwiększać stopniowo do dawki maksymalnej 60 mg, choć w przypadku stosowania większych dawek częstość występowania działań niepożądanych może być większa. 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 uzasadniona wydaje się kontynuacja leczenia ponad 10 tygodni. 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 skuteczności (ponad 24 tygodnie) w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Bulimia (żarłoczność psychiczna)

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

Wszystkie wskazania

Zalecaną dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć. Zastosowanie dawek większych niż 80 mg na dobę nie zostało poddane systematycznej ocenie.

Dzieci i młodzież

Młodzież i dzieci w wieku 8 lat i powyżej (z epizodem depresji umiarkowanym do ciężkiego):

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 skuteczną dawkę.

Po jednym do dwóch tygodni leczenia 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 stosowania fluoksetyny przez okres dłuższy niż 9 tygodni.

Dzieci o małej masie ciała:

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

U pacjentów w wieku dziecięcym, którzy odpowiadają na leczenie, po 6 miesiącach należy ponownie ocenić konieczność kontynuacji leczenia. Jeżeli po 9 tygodniach nie występuje porządany efekt kliniczny, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Przy zwiększaniu dawki zalecane jest zachowanie ostrożności, a dawka dobową nie powinna na ogół przekraczać 40 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2) lub u pacjentów przyjmujących

jednocześnie produkty lecznicze, które potencjalnie mogą wchodzić w interakcje z fluoksetyną (patrz punkt 4.5), należy rozważyć zmniejszenie dawki lub częstości podawania produktu (np. 20 mg co drugi dzień).

Objawy odstawienne obserwowane po zaprzestaniu stosowania fluoksetyny:

Należy unikać nagłego zaprzestania leczenia. Zakończenie terapii fluoksetyną powinno odbywać się poprzez stopniowe zmniejszanie dawki przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych (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 zaleconej dawki.

Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, lecz w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Podanie doustne

Fluoksetynę można podawać w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych, podczas posiłku lub między posiłkami.

Po przerwaniu leczenia substancja czynna leku pozostaje obecna w organizmie przez kilka tygodni. Należy o tym pamiętać rozpoczynając lub kończąc leczenie.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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).

Fluoksetyna jest przeciwwskazana do stosowania jednocześnie z metoprololem używanym w leczeniu niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

W badaniach klinicznych częściej obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) w grupie dzieci i młodzieży przyjmującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie, której podawano 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 należy jej stosować w innych wskazaniach. Jeśli, stan kliniczny pacjenta tego wymaga, i zostanie podjęta decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować w celu wykrycia wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące długoterminowego wpływu fluoksetyny na bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży, w tym wpływu na wzrost, dojrzewanie płciowe i poznawcze oraz rozwój emocjonalny i behawioralny (patrz punkt 5.3).

W 19-tygodniowym badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w grupie dzieci i młodzieży leczonej fluoksetyną (patrz punkt 5.1). Nie ustalono, czy lek wpływa na osiągnięcie prawidłowego wzrostu w wieku dorosłym. Nie można wykluczyć prawdopodobieństwa opóźnienia dojrzewania płciowego (patrz punkt 5.3 i 4.8). Należy zatem kontrolować rozwój dziecka w zakresie wzrostu i dojrzewania płciowego (wzrost, masa ciała i stadium rozwoju płciowego w skali Tannera) w trakcie leczenia fluoksetyną i po jego zakończeniu. W przypadku stwierdzenia opóźnienia któregokolwiek z parametrów, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatrii.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci często zgłaszano występowanie stanów maniakałnych i hipomaniakałnych (patrz punkt 4.8). Z tego powodu zaleca się regularne kontrolowanie pacjentów w kierunku występowania manii lub hipomanii. W przypadku wystąpienia u pacjenta fazy maniakałnej należy przerwać stosowanie fluoksetyny.

Ważne jest, aby lekarz przepisujący lek dokładnie omówił z dzieckiem lub młodą osobą i (lub) jego rodzicami ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Wysypka i reakcje alergiczne

Zgłaszano występowanie wysypki, reakcji anafilaktoidalnych oraz innych postępujących zaburzeń układowych (w obrębie skóry, nerek, wątroby lub płuc), czasami o ciężkim przebiegu. W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów alergii, których nie można powiązać z inną przyczyną, należy przerwać stosowanie fluoksetyny.

Drgawki

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia napadu drgawek. Z tego powodu, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, leczenie fluoksetyną należy rozpoczynać z zachowaniem ostrożności u osób z napadami drgawek w wywiadzie. Leczenie pacjenta należy przerwać w przypadku wystąpienia napadu drgawek lub zwiększenia częstości ich występowania. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi napadami padaczkowymi lub padaczką. Pacjentów z wyrównaną padaczką należy objąć ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.5).

Terapia elektrowstrząsami (ang. *electroconvulsive therapy, ECT*)

Zgłaszano rzadkie przypadki wydłużonych drgawek u pacjentów otrzymujących fluoksetynę, u których zastosowano leczenie ECT. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności.

Mania

Leki przeciwdepresyjne należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z manią i (lub) hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy przerwać stosowanie fluoksetyny u pacjentów wchodzących w fazę maniakałną.

Czynność wątroby/ nerek

Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. Z tego powodu, u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować mniejsze dawki np. podając lek co drugi dzień. U pacjentów z ciężką, wymagającą dializoterapii niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min.), otrzymujących fluoksetynę w dawce 20 mg na dobę przez 2 miesiące, stężenie fluoksetyny czy norfluoksetyny w osoczu nie różniło się od stężeń u osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością 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 odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym typu *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 czynności wątroby).

Jeżeli leczeni są pacjenci ze stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia. 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 dojść do zmniejszenia masy ciała, jednak jest to zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała.

Cukrzyca

U pacjentów chorych na cukrzycę, leki z grupy SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) mogą zmieniać stężenie glukozy we krwi. Podczas leczenia fluoksetyną może wystąpić hipoglikemia, a po odstawieniu fluoksetyny może dojść do hiperglikemii. Z tego powodu może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

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 ściśle obserwować do czasu jej wystąpienia. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, do leczenia których przepisywana jest fluoksetyna mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z dużą depresją. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy zastosować takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z dużą depresją.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub u których przed rozpoczęciem leczenia występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu, są bardziej narażeni na wystąpienie myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich uważnie kontrolować w czasie 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, zwłaszcza z grup 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 gdy się pojawią, o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem.

Aktyzja lub niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny było związane z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry niepokojem oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością 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, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Objawy odstawienne obserwowane w przypadku przerwania leczenia lekami z grupy SSRI

Objawy odstawienne występują często w przypadku przerwania leczenia, zwłaszcza gdy leczenie zakończono nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane występowały po zaprzestaniu leczenia u około 60% pacjentów, zarówno w grupie stosującej fluoksetynę jak i w grupie

otrzymującej placebo. 17% tych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia oraz wielkości dawki, a także częstości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), 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 charakteryzować się ciężkim przebiegiem. Występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po zaprzestaniu stosowania 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 produktu leczniczego Deprexetin przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz podpunkt „Objawy odstawiennych występujące po zaprzestaniu stosowania fluoksetyny”, punkt 4.2).

Krwawienie

Odnotowano występowanie związanych z podawaniem leków z grupy SSRI krwawień w obrębie skóry - wybroczyn i plamicy. Wybroczyny występowały niezbyt często w czasie leczenia fluoksetyną. Objawy innych krwawień (np. krwawienia z narządów rodnych, przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych) obserwowano rzadko. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków zmieniających czynność płytek krwi (np. atypowych leków neuroleptycznych takich jak klozapina, pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) lub innych leków mogących zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień, a także u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi w wywiadzie.

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 wystąpienia ostrego ataku 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 zagrażające życiu (charakteryzujące się takimi objawami jak: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie postępujące w kierunku delirium i śpiączki), należy wówczas rozpocząć leczenie objawowe.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminoooksydazy (np. iproniazyd)

Opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (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 zaprzestaniu leczenia fluoksetyną przed rozpoczęciem stosowania nieodwracalnych nieselektywnych inhibitorów MAO.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (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:

Rozważając kwestię interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych fluoksetyny z innymi lekami (np. w przypadku przestawienia pacjentów z fluoksetyny na inne leki przeciwdepresyjne) należy pamiętać o długich okresach półtrwania w fazie eliminacji fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Połączenia przeciwwskazane

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminoooksydazy (np. iproniazyd):

Opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (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 zaprzestaniu leczenia fluoksetyną 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 opisywano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, wskazujące na 65-75% zmniejszenie stężenia jednego z czynnych form tamoksyfenu, tj. endoksyfenu, w osoczu. W niektórych badaniach obserwowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI. Jako że nie można wykluczyć zmniejszonego efektu działania tamoksyfenu, o ile to możliwe leku tego nie należy stosować jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym z fluoksetyną) (patrz punkt 4.4).

Alkohol

W formalnych testach fluoksetyna nie zwiększała stężenia alkoholu we krwi ani nie nasilała skutków działania alkoholu. Tym niemniej, picie alkoholu podczas leczenia lekami z grupy SSRI nie jest zalecane.

Inhibitory monoaminooksydazy typu A (MAO-A), w tym linezolid i chlorek metylotioniny (błękit metylenowy):

Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: 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 zachowania ostrożności

Fenytoina

Obserwowano zmiany stężenia fenytoiny we krwi podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną. W niektórych przypadkach występowały objawy toksyczności. Wskazane jest ostrożne zwiększanie dawki leku stosowanego w trakcie leczenia skojarzonego i kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta.

Leki o działaniu serotonergicznym: lit, tramadol, tryptany, tryptofan, selegilina (MAO-B), dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)

Zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego o łagodnym nasileniu podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) z lekami, które również wykazują działanie serotonergiczne. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny z wymienionymi lekami, dokładnie i często kontrolując stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oddziaływania pomiędzy fluoksetyną i lekami, które wydłużają odstęp QT. Nie można wykluczyć działania addycyjnego fluoksetyny i tych leków. Dlatego też, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak: leki przeciwartmiczne klasy IA i III, przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (takie jak np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, 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 przeciwplatekcyjne, w tym kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne)

Łączne stosowanie z fluoksetyną zwiększa ryzyko krwawień. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego 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

Zgłaszano pojedyncze przypadki zmniejszenia 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, dezmopresyną, karbamazepiną i okskarbazepiną) może zwiększać ryzyko wystąpienia 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 SSRI, pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi butyrofenonu, meflochliną, chlorochiną, bupropionem, tramadolem) może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

Inne leki metabolizowane przez 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 lekami, które mają wąski indeks terapeutyczny (takie jak flekainid, propafenon i nebiwolol) oraz tymi, które wymagają stopniowego dostosowywania dawki, a także z atomoksetyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i rysperydonem. 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, że stosowanie fluoksetyny podczas pierwszego trymestru ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad układu krążenia. Mechanizm, który do tego prowadzi, jest nieznan. Ogólnie, dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu krążenia po narażeniu matki na działanie fluoksetyny wynosi około 2/100 (dla porównania: w populacji ogólnej ryzyko urodzenia dziecka z taką wadą wynosi ok. 1/100).

Dane epidemiologiczne wskazują również, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w trakcie ciąży, szczególnie w późniejszym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN*). Zaobserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż (w populacji ogólnej wynosi ono 1-2 przypadki PPHN na 1000 ciąż).

Ponadto, pomimo że fluoksetyna może być stosowana w czasie ciąży, zaleca się zachowanie ostrożności, 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).

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

Fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna przenikają do mleka kobiecego. U niemowląt karmionych piersią obserwowano występowanie działań niepożądanych. Jeśli leczenie fluoksetyną jest konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. W przypadku kontynuowania karmienia piersią należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że fluoksetyna może wpływać na jakość nasienia

(patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków dotyczących stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest odwracalny. 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. Mimo iż w badaniach na zdrowych ochotnikach nie wykazano, by fluoksetyna wpływała na sprawność psychomotoryczną, produkt ten podobnie jak każdy inny lek psychoaktywny może upośledzać ocenę sytuacji i sprawność psychoruchową. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać niebezpiecznych maszyn do czasu upewnienia się, że zdolności te nie uległy 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 stopień nasilenia działań niepożądanych mogą się zmniejszać w miarę kontynuacji leczenia i zwykle nie prowadzą do zaprzestania terapii.

b) Tabela zestawienia działań niepożądanych

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

Poniższe częstości występowania zostały określone w oparciu o dane z badań klinicznych z udziałem osób dorosłych (n=9297) oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

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 $< 1/1\ 000$), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
			Małopłytkowość Neutropenia Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				
			Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza	
Zaburzenia endokrynologiczne				
			Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
	Zmniejszenie apetytu ¹		Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenność ²	Lęk Nerwowość Niepokój Napięcie	Depersonalizacja Wzmógłony nastrój Euforyczny nastrój Nieprawidłowe	Hipomania Mania Omamy Pobudzenie	

	Zmniejszenie libido ³ Zaburzenia snu Nietypowe sny ⁴	myślenie Zaburzenie orgazmu ⁵ Bruksizm Myśli i zachowania samobójcze ⁶	Napady paniki Splątanie Jąkanie się Agresja	
Zaburzenie układu nerwowego				
Ból głowy	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ospalność Senność ⁷ Drżenie	Nadpobudliwość psychomotoryczna Dyskineza Ataksja Zaburzenia równowagi Mioklonie Zaburzenia pamięci	Drgawki Akatyzyja Zespół policzkowo-językowy Zespół serotoninowy	
Zaburzenie oka				
	Nieostre 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 naczyń				
	Uderzenia gorąca ⁸	Niedociśnienie	Zapalenie naczyń Rozszerzenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia 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 Krwawienia z przewodu pokarmowego ¹⁰	Ból przełyku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka ¹¹ Pokrzywka Swędzenie Nadmierna potliwość	Łysienie Zwiększona skłonność do tworzenia się siniaków Zimne poty	Obrzęk naczynioruchowy Wybroczyny Reakcje nadwrażliwości na światło 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	Krwotok poporodowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie ¹⁵	Uczucie zdenerwowania Dreszcze	Apatia Złe samopoczucie Uczucie zimna Uczucie gorąca	Krwawienia z błon śluzowych	
Badania diagnostyczne				
	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	

¹ W tym jadłowstręt

² W tym budzenie się wcześniej 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 plamistogrudkowa, 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 miesięczkowanie, krwawienie po menopauzie, krwotok z macicy, krwotok z pochwy

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

¹⁵ W tym osłabienie

* 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

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie terapii fluoksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Złamania kości

Badania epidemiologiczne, głównie przeprowadzone wśród pacjentów w wieku powyżej 50 lat wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI i TCA (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka jest nieznan.

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia fluoksetyną

Przerwanie leczenia fluoksetyną zwykle prowadzi do występowania objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszane reakcje 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. Na ogół 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 obserwowano z inną częstością występowania lub w szczególności w tej grupie pacjentów, zostały opisane poniżej. Częstość występowania tych zdarzeń podano w oparciu o ekspozycję w trakcie badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (n=610).

W badaniach klinicznych u populacji pediatrycznej, w grupie dzieci i młodzieży leczonej lekami przeciwdepresyjnymi częściej niż w grupie placebo obserwowano i zgłaszano: zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (odnotowano takie zdarzenia jak: gniew, drażliwość, agresja, pobudzenie, zespół aktywacji), reakcje maniakalne, włącznie z manią i hipomanią (bez wcześniejszych tego typu epizodów obserwowanych u tych pacjentów).

W praktyce klinicznej odnotowywano pojedyncze przypadki opóźnienia wzrostu (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczenie fluoksetyną było także związane ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy alkalicznej.

W praktyce klinicznej dotyczącej dzieci i młodzieży odnotowano pojedyncze przypadki występowania zdarzeń niepożądanych wskazujących na potencjalne opóźnienie dojrzewania płciowego lub zaburzenia funkcji seksualnych (patrz także 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają zwykle łagodny przebieg. Objawy przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, od bezobjawowej arytmii do zatrzymania akcji serca (w tym rytm węzłowy i zaburzenia komorowe rytmu serca) lub zmiany w 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 niezwykle rzadka.

Sposób postępowania

Zalecane jest monitorowanie pracy serca i funkcji życiowych oraz ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Brak swoistej odtrutki.

Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja oraz transfuzja wymienna nie przynoszą zwykle korzyści. Węgiel aktywny, który można podać z sorbitolem, może być podobnie lub bardziej skuteczny od wymiotów lub płukania żołądka. W przypadku przedawkowania, należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. Konieczny może być dłuższy czas obserwacji medycznej w przypadku 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: psychoanaleptyki, leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06A B03.

Mechanizm działania

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, co prawdopodobnie jest jej mechanizmem działania. Fluoksetyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa w stosunku do innych receptorów, takich jak α_1 -, α_2 -, oraz β -adrenergicznych, serotoninergicznych, dopaminergicznych, histaminergicznych H_1 , muskarynowych oraz receptorów GABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji: Przeprowadzono badania kliniczne u pacjentów z dużą depresją, stosując substancję czynną i kontrolę placebo. Fluoksetyna okazała się znacząco bardziej skuteczna w porównaniu do 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 wskazuje na 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. Efekt terapeutyczny zaobserwowano po zastosowaniu dawki 20 mg na dobę, lecz w przypadku podawania większych dawek (40 lub 60 mg

na dobę) obserwowano 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 odniesieniu do skuteczności długoterminowej nie można wyciągać wniosków.

Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo z udziałem pacjentek spełniających kryteria DSM-IV dla przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (ang. *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, w którym fluoksetyna w dawce 20 mg na dobę była podawana w sposób ciągły 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 dotyczących skuteczności działania i czasu trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Epizody dużej depresji: Przeprowadzono badania porównawcze kontrolowane placebo z udziałem dzieci w wieku powyżej 8 lat i młodzieży. W dwóch krótkotrwałych badaniach kluczowych 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 kluczowych badań stwierdzono istotną statystycznie 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 wartości wyjściowych do wartości końcowych wynosiła 20 dla fluoksetyny w porównaniu do 11 dla placebo, $P=0,002$ oraz 22 dla fluoksetyny względem 15 dla placebo, $P<0,001$.

Wpływ na wzrost, 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 masy ciała o 1,1 kg ($P=0,008$) w porównaniu z dziećmi otrzymującymi placebo.

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 grupy 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

Po podaniu doustnym fluoksetyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jej biodostępność nie jest zaburzona przez spożywanie posiłków.

Dystrybucja

Fluoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 95%) i jest szeroko dystrybuowana (objętość dystrybucji: 20-40 l/kg mc.). Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskiwane są po podawaniu leku przez kilka tygodni. Stężenia w stanie stacjonarnym po długotrwałym leczeniu są podobne do stężeń obserwowanych po 4-5 tygodniach stosowania.

Metabolizm

Fluoksetyna charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową i ulega efektowi pierwszego przejścia. 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), w procesie demetylacji.

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Parametry farmakokinetyczne 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 raza 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 intensywnie kumuluje się w organizmie; stężenia w stanie stacjonarnym są osiągnane w ciągu 3-4 tygodni codziennego 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 farmakokinetyczne nie uległy zmianie w porównaniu do obserwowanych u zdrowych ochotników. Jednak po wielokrotnym podaniu, można zaobserwować zwiększenie stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* i w badaniach na zwierzętach nie wykazano działania mutagennego czy rakotwórczego.

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 zwierzętach

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 urodzeniu spowodowało nieodwracalne zmiany zwyrodnieniowe i martwicę jąder, wakuolizację komórek nabłonka najądrzy, niedojrzałość i brak aktywności żeńskich narządów rozrodczych oraz zmniejszenie płodności zwierząt. U samców (10 i 30 mg/kg mc. na dobę) oraz u samic (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 raza (fluoksetyna) i 3,6 do 23,2 raza (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 raza (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1 raza (norfluoksetyna) większe niż stężenia obserwowane zwykle u dzieci.

Badania przeprowadzone na młodych myszach 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 myszach (przyjmujących fluoksetynę w okresie od 4 do 21 dni po urodzeniu) 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Kapsułka żelatynowa twarda:

Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Indygokarmin (E 132).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 7476

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.01.1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.02.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO