
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoxetine Vitabalans 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasno zielona, okrągła, wypukła tabletko z linią podziału, o średnicy 9 mm.

Tabletki można dzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Epizody dużej depresji
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
- Bulimia nervosa: fluoksetyna wskazana jest jako uzupełnienie psychoterapii w celu złagodzenia napadów gwałtownego objadania się i zmniejszenia częstotliwości czynności przeczyszczających.

Dzieci od 8 roku życia i młodzież:

- Epizody dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli brak odpowiedzi na psychoterapię po 4-6 sesjach terapeutycznych. Leki przeciwdepresyjne powinny być podawane dzieciom i młodym osobom cierpiącym na depresję o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego tylko w połączeniu z jednoczesną terapią psychologiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka dobowo to 20 mg. Dawkę należy dostosować, jeśli konieczne, w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne.

Pomimo zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanego ze stosowaniem większych dawek, przy braku właściwej odpowiedzi klinicznej podczas stosowania 20 mg, dawka może być stopniowo zwiększana do maksymalnie 60 mg (patrz punkt 5.1). Dostosowywanie dawki powinno odbywać się ostrożnie, indywidualnie dla każdego pacjenta, aby utrzymać najmniejszą efektywną dawkę.

Pacjenci cierpiący na depresję powinni być leczeni przez okres co najmniej 6 miesięcy aby mieć pewność, że są oni wolni od objawów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka dobową to 20 mg. Pomimo zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanego ze stosowaniem wyższych dawek, jeśli po 2 tygodniach odpowiedź terapeutyczna na leczenie 20 mg będzie niewystarczająca, dawka może być zwiększana stopniowo do maksymalnie 60 mg.

Jeśli po 10 tygodniach leczenia nie obserwuje się poprawy, należy ponownie rozważyć leczenie fluoksetyną. W przypadku uzyskania korzystnej odpowiedzi terapeutycznej, leczenie można kontynuować w dawce dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Pomimo, że brak jest systematycznych badań, które odpowiedzą na pytanie dotyczące długości terapii fluoksetyną, to ze względu na przewlekły charakter zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych wydaje się uzasadniona kontynuacja leczenia przez 10 tygodni u pacjentów reagujących na leczenie. Zmiany dawkowania należy przeprowadzać ostrożnie i indywidualnie dla każdego pacjenta, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia. Niektórzy lekarze zalecają równoczesne korzystanie z psychoterapii behawioralnej u pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie farmakologiczne.

Nie dowiedziono długotrwałej (powyżej 24 tygodni) skuteczności leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Bulimia nervosa

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dobową dawką to 60 mg. Nie wykazano długotrwałej (powyżej 3 miesięcy) skuteczności w bulimii.

Wszystkie wskazania

Dorośli: zalecana dawka może być zmniejszana i zwiększana. Dawki powyżej 80 mg nie były systematycznie oceniane.

Fluoksetyna może być podawana w dawce pojedynczej lub podzielonej, podczas lub między posiłkami.

Po zaprzestaniu stosowania leku, substancja czynna pozostaje w organizmie przez kilka tygodni. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku rozpoczynania lub przerywania leczenia.

Dzieci i młodzież

Dzieci od 8 roku życia i młodzież (epizody dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego)

Leczenie należy rozpocząć oraz kontynuować je pod specjalistycznym nadzorem. Dawka początkowa to 10 mg na dobę. Dostosowanie dawki powinno następować ostrożnie, na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, aby utrzymać najniższą skuteczną dawkę.

Po 1 do 2 tygodni, dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące stosowania dawek wyższych niż 20 mg na dobę jest minimalne. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku przez 9 tygodni.

Dzieci o małej masie ciała

Ze względu na większe stężenie osocza u dzieci z małą masą ciała, działanie terapeutyczne można osiągnąć stosując mniejsze dawki (patrz punkt 5.2).

Dla pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiła odpowiedź terapeutyczna, należy rozważyć konieczność kontynuowania leczenia po 6 miesiącach stosowania. Jeśli przez 9 tygodni stosowania nie osiągnięto korzyści klinicznej, należy ponownie rozważyć konieczność leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki, a dawka dobową nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka to 60 mg na dobę.

U pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2) lub pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące wchodzić w interakcje z fluoksetyną (patrz punkt 4.5), należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki lub mniejszą częstotliwość stosowania (np. 20 mg co drugi dzień).

Objawy odstawiennic obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Aby zakończyć leczenie fluoksetyną należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawiennic (patrz punkt 4.4 i 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszenia dawki lub odstawienia leku należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Lek Fluoxetine Vitabalans w postaci tabletek powlekanych jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancją pomocniczą wymienioną w pkt. 6.1.

Stosowanie fluoksetyny jest przeciwwskazane w skojarzeniu z nioselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (np. iproniazyd) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Stosowanie fluoksetyny jest przeciwwskazane w skojarzeniu z metoprololem stosowanym w przypadku niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Populacja pediatryczna. Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia

W badaniach klinicznych, zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) i 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 tylko w leczeniu epizodów dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego i nie może być stosowana w innych wskazaniach. Jeśli, ze względów klinicznych zapadanie 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. Możliwość opóźnienia w uzyskaniu dojrzałości płciowej nie można wykluczyć (patrz punkt 5.3 i 4.8). Wzrost i rozwój płciowy (wzrost, masa ciała i stadia TANNER'a) powinny być monitorowane w trakcie i po zakończeniu leczenia fluoksetyną. Jeśli również jest spowolniony, należy rozważyć konsultację z lekarzem pediatrą.

W badaniach klinicznych często raportowano o wstępowaniu objawów manii i manii o słabym nasileniu (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 maniakalną.

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 rzekomoanafilaktyczne i postępujące reakcje ogólnoustrojowe, niekiedy o ciężkim przebiegu (dotyczące skóry, nerek, wątroby i płuc). W przypadku pojawienia się wysypki lub innych reakcji alergicznych o niezidentyfikowanej etiologii, fluoksetynę należy odstawić.

Napady drgawkowe

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

Leczenie elektrowstrząsami

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

Mania

Leki przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

Czynność wątroby i/lub nerek

Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest mniejsza dawka, np. podawanie leku co drugi dzień. Po zastosowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 2 miesiące, pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) wymagający dializoterapii, nie wykazywali różnic pod względem stężenia fluoksetyny lub nurfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną o prawidłowej czynności nerek.

Tamoksifen

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

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W okresie po dopuszczeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej, która obejmowała wielokształtny częstoskurcz komorowy [*Torsades de Pointes*] (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

U pacjentów z takimi zaburzeniami, jak wrodzony zespół wydłużonego QT, występowanie wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub innymi zaburzeniami klinicznymi, które predysponują do wystąpienia zaburzeń rytmu serca (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca) lub w przypadku zwiększonej ekspozycji na fluoksetynę (np. zaburzenia czynności wątroby) fluoksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie badania EKG.

W przypadku, gdy w czasie leczenia fluoksetyną wystąpią objawy zaburzenia rytmu serca należy odstawić leczenie i wykonać badanie EKG..

Zmniejszenie masy ciała

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

Cukrzyca

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

Samobójstwo lub myśli samobójcze lub pogorszenie objawów klinicznych

Depresji towarzyszy zwiększone ryzyko występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni lub przez dłuższy okres leczenia i pacjentów należy ściśle monitorować aż do wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wykazuje, iż ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się fluoksetynę, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Dodatkowo, objawy te mogą współwystępować z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący w znacznym stopniu myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia wykazują większe ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i prób samobójczych, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia. Meta analizy kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u osób dorosłych z zaburzeniami psychiatrycznymi wykazują zwiększone ryzyko zachowań samobójczych podczas stosowania leków antydepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów poniżej 25 roku życia.

Terapii powinna towarzyszyć ścisła kontrola pacjentów, głównie tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym etapie leczenia i po zmianie dawkowania.

Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie monitorowania jakiegokolwiek pogorszenia klinicznego, ewentualnych zachowań lub myśli samobójczych i niezwyklej zmian w zachowaniu i o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, gdy tylko pojawią się takie objawy.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub przykrym stanem niepokoju ruchowego i potrzebą poruszania się, którym zwykle towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Bardzo prawdopodobne jest wystąpienie tych objawów w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których objawy te się rozwijają.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) 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 i (lub) SNR

Objawy odsawienne po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Objawy odstawienne po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych, działania niepożądane występujące po odstawieniu obserwowano u 60% pacjentów zarówno w grupie stosującej fluoksetynę jak i placebo. Z tych działań niepożądanych, 17% w grupie z fluoksetyną i 12% w grupie z placebo miało przebieg ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), astenia, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą mieć cięższy przebieg. Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki fluoksetyny przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawiennic obserwowane po odstawianiu”, punkt 4.2).

Krwotoki

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania leków z grupy SSRI. Wybroczyny występowały niezbyt często podczas stosowania fluoksetyny. Rzadko opisywano inne objawy krwotoczne (np. krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego lub inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych). Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, szczególnie jeśli stosują jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe neuroleptyki, tj. klozapina, fenotiazyna, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Rozszerzenie źrenic

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 przesaczenia.

Zdarzenia o charakterze zespołu serotoninowego lub złośliwego zespołu neuroleptycznego

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

Nieselektywne nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)

U pacjentów przyjmujących inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI) opisywano przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, czasem prowadzących do zgonu.

W niektórych przypadkach występowały objawy przypominające zespół serotoninowy (który może przypominać (lub być diagnozowany jako) złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość i krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.

Z tego względu stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na trwający dwa tygodnie wpływ nieselektywnego inhibitora MAO, leczenie za pomocą fluoksetyny należy rozpocząć 2 tygodnie po odstawieniu

nieselektywnego nieodwracalnego inhibitora MAO. Podobnie, po zakończeniu leczenia fluoksetyną należy odczekać co najmniej 5 tygodni przed rozpoczęciem stosowania nieselektywnego nieodwracalnego inhibitora MAO.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Okres półtrwania

W rozważaniach dotyczących interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych z innymi lekami (np. w przypadku zmiany fluoksetyny na inny lek przeciwdepresyjny), należy brać pod uwagę długi okres półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Skojarzenia przeciwwskazane

Nieselektywne nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)

U pacjentów przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI) opisywano przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, czasem prowadzących do zgonu.

W niektórych przypadkach występowały objawy przypominające zespół serotoninowy (który może przypominać [lub być diagnozowany jako] złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość i krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.

Z tego względu stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na trwający dwa tygodnie wpływ nieselektywnego inhibitora MAO, leczenie za pomocą fluoksetyny należy rozpocząć 2 tygodnie po odstawieniu nieselektywnego nieodwracalnego inhibitora MAO. Podobnie, po zakończeniu leczenia fluoksetyną należy odczekać co najmniej 5 tygodni przed rozpoczęciem stosowania nieselektywnego nieodwracalnego inhibitora MAO.

Metoprolol stosowany w niewydolności serca

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych metoprololu, które obejmują nadmierną bradykardię, może ulec podwyższeniu ze względu na hamowanie jego metabolizmu przez fluoksetynę (patrz punkt 4.3).

Skojarzenia niezalecane

Tamoksyfen

W literaturze występują doniesienia dotyczące występowania interakcji farmakokinetycznej pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, która wykazuje obniżenie osoczowego stężenia jednej z bardziej aktywnych postaci tamoksyfenu, tj. endoksyfenu o 65-75%. W niektórych badaniach donoszono o obniżonej skuteczności tamoksyfenu w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków antydepresyjnych będących selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Ze względu na fakt, że nie można wykluczyć obniżenia skuteczności tamoksyfenu, należy unikać jednoczesnego podawania tego leku z silnymi inhibitorami CYP2D6 (włącznie z fluoksetyną), o ile to jest możliwe (patrz punkt 4.4).

Alkohol

W badaniach formalnych fluoksetyna nie podnosi stężenia alkoholu we krwi ani nie nasila skutków działania alkoholu. Jednak nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia za pomocą selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).

Leki antydepresyjne w tym inhibitory MAO-A obejmujące linezolid i chlorek metylotioniny (błękit metylenowy)

Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego obejmującego biegunkę, tachykardię, pocenie, drżenie, splątanie lub śpiączkę. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych substancji aktywnych z fluoksetyną, należy prowadzić staranne monitorowanie kliniczne oraz należy rozpocząć stosowanie skojarzonych leków w zalecanych niższych dawkach (patrz punkt 4.4).

Mekwitazyna

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych mekwitazyną (takich jak wydłużenie odstępu QT) może wzrosnąć ze względu na hamowanie jej metabolizmu przez fluoksetynę.

Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności

Fenytoina

Obserwowano zmiany stężenia leku we krwi w przypadku skojarzonego leczenia z fluoksetyną. Wskazane jest zachowanie ostrożności podczas dostosowywania dawki dołączonego leku i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Leki o działaniu serotonergicznym (lit, tramadol, tryptany, buprenorfina, tryptofan, selegilina (MAOI-B), ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum))

Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnego zespołu serotoninowego podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w skojarzeniu z lekami o działaniu serotonergicznym. Dlatego równoczesne leczenie fluoksetyną i wymienionymi lekami należy przeprowadzać ostrożnie, dokładniej i częściej kontrolując stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki i farmakodynamiki pomiędzy fluoksetyną i innymi produktami leczniczymi, które wywołują wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć działania addytywnego fluoksetyny i tych produktów leczniczych. Należy zatem stosować ostrożnie fluoksetynę jednocześnie z produktami leczniczymi, które wywołują wydłużenie odstępu QT, jak leki antyarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, określone środki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna dożylna, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne w szczególności halofantryna, określone leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Leki wpływające na hemostazę (doustne leki przeciwzakrzepowe, bez względu na ich mechanizm działania, leki przeciwplytkowe w tym aspiryna oraz NLPZ)

Ryzyko nasilenia krwawienia. W przypadku stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych należy prowadzić monitorowanie kliniczne i częściej wykonywać badanie INR. Właściwym postępowaniem może być dostosowanie dawki w czasie leczenia fluoksetyną i po jej odstawieniu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Cyproheptadyna

Istnieją pojedyncze opisy przypadków obniżonego działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny w przypadku stosowania w skojarzeniu z cyproheptadyną.

Leki wywołujące hiponatremię

Hiponatremia jest działaniem niepożądanym fluoksetyny. Stosowanie w skojarzeniu z innymi środkami, które wiążą się z występowaniem hiponatremii (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina i okskarbazepina) może prowadzić do podwyższenia ryzyka jej wystąpienia (patrz punkt 4.8).

Leki obniżające próg pobudliwości drgawkowej

Objawem niepożądanym działania fluoksetyny są napady padaczkowe. Stosowanie w skojarzeniu z innymi środkami, które mogą obniżać próg pobudliwości drgawkowej (na przykład kwas trichlorooctowy (TCA), inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), pochodne fenotiazyny, pochodne butyrofenonu, meflochina, chlorochina, bupropion, tramadol) może prowadzić do podwyższenia ryzyka obniżenia progu pobudliwości drgawkowej.

Inne leki metabolizowane przez CYP2D6

Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, zatem skojarzone leczenie za pomocą leków, które są również metabolizowane przez ten układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji z lekami, szczególnie posiadającymi wąski indeks terapeutyczny (takimi jak flekainid, propafenon i nebiwolol) oraz z lekami, których dawka jest dostosowywana, ale również z atomoksetyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i rysperydonem. Leki te powinny być włączone w niskiej dawce lub ich dawka powinna zostać obniżona do dolnej granicy zakresu. Może to dotyczyć również dotyczyć przypadków, w których fluoksetyna była stosowana w ciągu ostatnich 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 wad układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm tego działania jest nieznan. Ogólne dane sugerują, iż ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u dzieci, jeśli matki stosowały fluoksetynę w czasie ciąży, wnosi 2/100 w porównaniu do oczekiwanego prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji generalnej wynoszącego 1/100.

Dane epidemiologiczne wskazywały, iż stosowanie leków z grupy SSRI w czasie ciąży, szczególnie w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. PPHN – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko to w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji generalnej występują 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 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 serotoninergicznego 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

Wiadomo, że fluoksetyna i jej metabolit, norfluoksetyna, przenikają do mleka kobiecego. Opisywano działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią. Jeżeli leczenie fluoksetyną uznane jest za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jednak w przypadku, gdy kobieta kontynuuje karmienie piersią, lekarz powinien przepisać najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność

Dane pochodzące z badań na zwierzętach wykazały, że fluoksetyna może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3.). Opisy przypadków u ludzi stosujących niektóre selektywne inhibitory wychwytu

zwrotnego serotoniny (SSRI) wykazały, że wpływ na jakość nasienia jest odwracalny. Do tej pory nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fluoksetyna nie wywiera wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Wprawdzie wykazano, że fluoksetyna nie wpływa na sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, ale wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność oceny lub nabyte umiejętności. Pacjentom należy poradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych do czasu uzyskania wystarczającej pewności, że ich sprawność nie jest zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych za pomocą fluoksetyny były bóle głowy, nudności, bezsenność, zmęczenie i biegunka. Działania niepożądane mogą charakteryzować się zmniejszeniem intensywności i częstości w czasie leczenia i zazwyczaj nie prowadzą do przerwania terapii lekiem.

b) Tabela działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w czasie leczenia fluoksetyną w populacji dorosłych i dzieci. Niektóre spośród wymienionych działań niepożądanych są takie same jak w przypadku leczenia innymi selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).

Podane częstości występowania zostały obliczone na podstawie badań klinicznych u dorosłych (n = 9297) oraz na podstawie spontanicznych raportów.

Szacowanie częstości występowania: 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 $< 1/1.000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Nieznana
<i>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</i>				
			Trombocytopenia Neutropenia Leukopenia	
<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>				
			Reakcje anafilaktyczne Choroba posurowicza	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>				
			Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
	Osłabienie apetytu ¹		Hiponatremia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
Bezsennność ²	Lęk Nerwowość Niepokój Napięcie Obniżenie libido ³	Depersonalizacja Podwyższony nastrój Euforyczny nastrój	Hipomania Mania Omamy Pobudzenie Ataki paniki	

	Zaburzenia snu Patologiczne marzenia senne ⁴	Zaburzenia myślenia Zaburzenia orgazmu ⁵ Biegunka Myśli i próby samobójcze ⁶	Splątanie Jąkanie Agresja	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Letarg Senność ⁷ Drżenia	Nadaktywność psychoruchowa Dyskineza Ataksja Zaburzenia równowagi Mioklonie Zaburzenia pamięci	Drgawki Aktyzja Zespół policzkowo- językowy [<i>Buccoglossal syndrome</i>] Zespół serotoninowy	
<i>Zaburzenia wzroku</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic		
<i>Zaburzenia słuchu i błędnika</i>				
		Szum w uszach		
<i>Zaburzenia sercowe</i>				
	Kołatanie serca Przedłużony odcinek QT w badaniu EKG		Arytmie komorowe obejmujące wielokształtne częstoskurcz komorowy [<i>Torsades de Pointes</i>]	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
	Flushing ⁸	Hipotensja	Zapalenie naczyń Poszerzenie naczyń	
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
	Ziewanie	Duszność Krwawienie z nosa	Zapalenie gardła Epizody płucne (procesy zapalne o różnym obrazie histopatologicznym i (lub) zwłóknienie) ⁹	
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>				
Biegunka Nudności	Wymioty Dyspepsja Suchość jamy ustnej	Dysfagia Krwotok żołądkowo- jelitowy ¹⁰	Ból przełyku	
<i>Zaburzenia wątrobowo-żółciowe</i>				
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				

	Wysypka ¹¹ Pokrzywka Świąd Nadmierne pocenie	Łysienie Zwiększona skłonność do siniaków Zimne poty	Obrzęk naczynioruchowy Wybroczyny Nadwrażliwość na światło Plamica Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa- Johnsona Toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella)	
<i>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</i>				
	Bóle stawowe	Drżenie mięśni	Bóle mięśniowe	
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>				
	Częste oddawanie moczu ¹²	Dysuria	Zatrzymanie moczu Zaburzenia mikcji	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Krwawienia układu rodnego ¹³ Zaburzenia erekcji Zaburzenia wytrysku ¹⁴	Zaburzenia seksualne	Mlekoktok Hiperprolaktynemia Priapizm	Krwotok poporodowy ¹⁵
<i>Zaburzenia ogólne i zaburzenia w miejscu podania</i>				
Zmęczenie ¹⁶	Dreszcze	Apatia Złe samopoczucie Uczucie zimna Uczucie gorąca	Krwawienie z błon śluzowych	
<i>Zaburzenia w badaniach</i>				
	Obniżenie masy ciała		Podwyższenie aktywności aminotransferaz Podwyższenie aktywności gammaglutamyl- transferazy	

¹ Obejmuje anoreksję

² Obejmuje wczesne przebudzenia rano, początkową bezsenność, bezsenność środkową

³ Obejmuje utratę libido

⁴ Obejmuje koszmary senne

⁵ Obejmuje anorgazmię

⁶ Obejmuje dokonane samobójstwo, depresję z tendencjami samobójczymi, umyślne samookaleczenie, myśli o samookaleczeniu, zachowania samobójcze, myśli samobójcze, próby samobójcze, chorobliwe myśli, zachowanie mające na celu samookaleczenie. Objawy te mogą być spowodowane chorobą podstawową

⁷ Obejmuje nadmierną senność, uspokojenie polekowe

⁸ Obejmuje uderzenia gorąca

⁹ Obejmuje niedodmę, śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie płuc

¹⁰ Obejmuje najczęściej krwawienie z dziąseł, krwawe wymioty, obecność krwi w kale, krwotok z odbytnicy, krwawą biegunkę, stolce smoliste i krwotok z wrzodów żołądka

¹¹ Obejmuje rumień, wysypkę złuszczącą, potówkę, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę pęcherzykową, pępkową wysypkę rumieniową

¹² Obejmuje częstomocz

¹³ Obejmuje krwotok z szyjki macicy, dysfunkcję macicy, krwawienia z macicy, krwotok z narządów rodnych, nieregularne krwotoki miesięczkowe i maciczne [*menometrorrhagia*], krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, nadmierne częste miesięczkowanie, krwawienie pomenopauzalne, krwawienie z macicy, krwawienie z pochwy

¹⁴ Obejmuje brak wytrysku, zaburzenia wytrysku, przedwczesny wytrysk, opóźniony wytrysk, wytrysk wsteczny

¹⁵ Zdarzenie to zgłaszano dla grupyleków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

¹⁶ Obejmuje astenię

c) Opis wybranych objawów niepożądanych

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne: W czasie leczenia fluoksetyną lub krótko po zakończeniu terapii zgłaszano przypadki występowania myśli samobójczych i prób samobójczych (patrz punkt 4.4).

Złamania kości: Badania epidemiologiczne, głównie przeprowadzone wśród pacjentów powyżej 50 lat wykazują zwiększone ryzyko łamliwości kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka jest nieznan.

Objawy odstawiennne obserwowane po odstawieniu fluoksetyny

Odstawienie fluoksetyny często prowadzi do objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), astenia, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia, ból głowy. Na ogół objawy te mają lekkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej (patrz punkt 4.4). W przypadku, gdy stosowanie fluoksetyny nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe odstawienie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

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

Objawy niepożądane, które były obserwowane w szczególności lub z inną częstością w tej populacji zostały opisane poniżej. Częstości występowania tych zdarzeń bazują na wynikach badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży (n = 610).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, wśród dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (zgłaszane zdarzenia obejmowały: złość, drażliwość, agresję, pobudzenie, zespół aktywacji), epizody maniakalne, obejmujące manię i hipomanię (u tych pacjentów nie zgłaszano wcześniejszego występowania epizodów) i krwawienie z nosa, częściej niż w grupie stosującej placebo.

Donoszono również o pojedynczych przypadkach opóźnienia wzrostu (patrz również punkt 5.1).

Z badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży wynika, iż stosowaniu fluoksetyny towarzyszy obniżony poziom fosfatazy alkalicznej.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży obserwowano pojedyncze przypadki działań niepożądanych wskazujących na opóźnione dojrzewanie płciowe lub dysfunkcje seksualne (patrz również punkt 5.3).

Zgłaszanie podejrzenia objawów niepożądanych

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają przeważnie łagodny przebieg. Objawy przedawkowania to nudności, wymioty, napady drgawkowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowych zaburzeń rytmu (obejmujących rytm węzłowy i arytmie komorowe) lub zmian w EKG wskazujących na wydłużenie odstępu QT do zatrzymania serca (obejmuje bardzo rzadkie przypadki wielokształtnego częstoskurczu komorowego [*Torsades de Pointes*]), zaburzenia czynności płuc i objawy zaburzeń OUN wahające się od pobudzenia do śpiączki. Zgony związane z przedawkowaniem samej fluoksetyny były niezwykle rzadkie.

Leczenie

Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych w połączeniu z ogólnym postępowaniem objawowym i podtrzymującym. Brak specyficznego antidotum.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakokinetyczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
Kod ATC – N06AB03

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

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

Odpowiedź na dawkę: z badań dotyczących stałej dawki stosowanej u pacjentów z dużą depresją wynika płaska krzywa odpowiedzi na dawkę, co świadczy o braku korzystnego wpływu na

skuteczność stosowania wyższych niż zalecane dawek. Jednakże, z klinicznego doświadczenia wynika, iż stosowanie wyższych dawek może być korzystne dla niektórych pacjentów.

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

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

Dwa badania kontrolowane placebo przeprowadzono u pacjentek spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV dla przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (PMDD). Pacjentki włączono do badania, jeżeli występujące u nich objawy były na tyle nasilone, by zaburzać funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz związki z innymi ludźmi. Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne zostały wykluczone z udziału.

W pierwszym badaniu, w którym przez 6 cykli w sposób ciągły podawano lek w dawce 20 mg na dobę, zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (drażliwość, niepokój i dysforia).

W drugim badaniu, w którym przez 3 cykle stosowano dawkowanie przerywane w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni), zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (w skali Daily Record of Severity of Problems – codzienna ocena nasilenia zaburzeń). Na podstawie tych badań nie można jednak wyciągnąć definitywnych wniosków na temat skuteczności i czasu trwania leczenia.

Epizody dużej depresji (dzieci i młodzież): badania kliniczne wśród dzieci i młodzieży powyżej 8 roku życia prowadzone były w porównaniu z placebo. W dwóch krótkotrwałych badaniach podstawowych wykazano, iż fluoksetyna w dawce 20 mg jest znacząco bardziej efektywna niż placebo, co pokazuje spadek w skali CDRS-R (Childhood Depression Rating Scale-Revised) i CGI-I (Clinical global Impression of Improvement). W obydwu badaniach, pacjenci spełnili kryteria dla epizodów dużej depresji (DSM-III lub DSM-IV) według trzech różnych badań przeprowadzonych przez praktykujących psychiatrów dziecięcych. Skuteczność w badaniach nad fluoksetyną może zależeć od włączenia selektywnej populacji pacjentów (jeden, który spontanicznie nie wrócił do zdrowia przez okres 3-5 tygodni i którego depresja utrzymywała się pomimo starannej opieki). Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w ciągu 9 tygodni. Ogólnie, skuteczność fluoksetyny była skromna. Wskaźnik odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowano jako 30% spadek w skali CDRS-R) wykazał statystycznie znaczące różnice w jednym z dwóch podstawowych badań (58% dla fluoksetyny i 32% dla placebo, $P=0,013$; oraz 65% dla fluoksetyny i 54% dla placebo, $P=0,093$). W tych dwóch badaniach, średnie absolutne zmiany w CDRS-R od punktu wyjściowego do pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiły 20 dla fluoksetyny i 11 dla placebo, $P=0,002$; oraz 22 dla fluoksetyny i 155 dla placebo, $P<0,001$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Fluoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 95%) i jest rozlegle dystrybuowana (objętość dystrybucji: 20 do 40 l/kg). Stężenie w osoczu w stanie stacjonarym

uzyskuje się po kilkutygodniowym stosowaniu leku. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po długotrwałym stosowaniu zbliżone jest do wartości obserwowanych po 4 do 5 tygodniach.

Metabolizm

Fluoksetyna charakteryzuje się nieliniowym profilem farmakokinetycznym, z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest zwykle w ciągu 6 do 8 godzin po podaniu leku. Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przy udziale polimorficznego enzymu CYP2D6. Fluoksetyna jest głównie metabolizowana w wątrobie do aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (demetylofluoksetyny), w procesie demetylacji.

Wydalenie

Okres półtrwania fluoksetyny w fazie eliminacji wynosi od 4 do 6 dni, a norfluoksetyny od 4 do 16 dni. Długie okresy półtrwania są odpowiedzialne za utrzymywanie się leku w organizmie przez 5-6 tygodni po przerwaniu leczenia. Wydalane odbywa się przede wszystkim (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna wydalana jest mleka mlekiem matki.

Grupy ryzyka

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

Dzieci i młodzież: średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest 2-krotnie wyższe niż obserwowane u młodzieży a norfluoksetyny 1,5-krotnie wyższe. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym zależy od masy ciała i jest wyższe u dzieci z mniejszą masą ciała (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów, fluoksetyna i norfluoksetyna gromadzą się intensywnie po wielokrotnym zastosowaniu doustnym; stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskano po 3-4 tygodniach stosowaniu zalecanych dziennych dawek.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego ani mutagennego.

Badania na zwierzętach dorosłych

W badaniu nad reprodukcją u II generacji szczurów fluoksetyna nie powodowała negatywnego wpływu na kojarzenie się w pary czy płodność szczurów, nie była teratogenna oraz nie wpływała na wzrost, rozwój lub parametry rozrodcze u potomstwa. Stężenia podawanych dawek w diecie odpowiadały w przybliżeniu 1,5, 3,9 i 9,7 mg fluoksetyny/ kg masy ciała. U samców myszy, którym codziennie przez 3 miesiące podawano fluoksetynę w dawce odpowiadającej w przybliżeniu 31 mg/ kg stwierdzono zmniejszenie masy jąder i zaburzenia spermatogenezy. Jednak ten poziom dawki przekraczał maksymalną tolerowaną dawkę (MTD), gdyż widoczne były istotne objawy toksyczności. W badaniach toksykologicznych na młodych osobnikach szczurów, podawanie 30 mg/kg/dzień fluoksetyny chlorowodoru od 21 do 90 dnia po porodzie skutkowało trwałym zwyrodnieniem jąder i martwicą, najądrzowa wakuolizacja nabłonkowa, niedojrzałość i nieaktywność układu rozrodczego żeńskiego i zmniejszona płodność. Opóźnienie w dojrzewaniu płciowym występowało u osobników męskich (10 i 30 mg/kg/dzień) i żeńskich (30 mg/kg/dzień). Znaczenie tych wyników dla człowieka jest nieznane. U szczurów, którym aplikowano 30 mg/kg, występowało skrócenie długości kości

udowej w porównaniu z osobnikami kontrolnymi oraz zwyrodnienie mięśni szkieletowych, martwicę i regenerację. Przy dawce 10 mg/kg/dzień, stężenie w osoczu osiągnięte u zwierząt osiągało od 0,8 do 8,8 (fluoksetyna) i 3,6 do 23,2 (norfluoksetyna) krotność wielkości obserwowanych u pacjentów pediatrycznych. Przy dawce 3 mg/kg/dzień, stężenie w osoczu osiągnięte u zwierząt osiągało od 0,04 do 0,5 (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1 (norfluoksetyna) krotność wielkości obserwowanych u pacjentów pediatrycznych.

W badaniach na młodych osobnikach myszy wykazano, że zahamowanie transporterów serotoniny zapobiega przyrostowi kostnienia. Działanie to wydaje się być potwierdzone przez wyniki z badań klinicznych. Nie ustalono czy to działanie jest przemijające.

Inne badanie na młodych osobnikach myszy (lek podawany od 4 do 21 dnia po urodzeniu) wskazało, iż zahamowanie transportera serotoninowego wywołuje długotrwały wpływ na zachowanie myszy. Brak jest informacji czy działanie to jest przemijające. Kliniczne znaczenie tego działania nie zostało ustalone.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Indygotyna, lak (E 132)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 20, 30, 60 lub 100 tabletek w blistrze (PVC/Al).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finlandia
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

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

20324

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

2013-06-26

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

2021-11-12