CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoxetin Polpharma, 20 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 20 mg fluoksetyny (*Fluoxetinum*), co odpowiada 22,4 mg chlorowodorku fluoksetyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka zawiera 113,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda
Kapsułka twarda, barwy zielono-białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
- Epizody dużej depresji.
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.
- Bulimia (żarłoczność psychiczna): stosowanie produktu leczniczego jest wskazane jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów.

Dzieci w wieku 8 lat i starsze oraz młodzież
- Epizod dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli po 4-6 sesjach pacjent nie odpowiada na psychoterapię. Leki przeciwdepresyjne powinny być zalecane dzieciom i młodzieży z depresją umiarkowaną lub ciężką jedynie łącznie z psychoterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania
Podanie doustne.

Dawkowanie
Epizody dużej depresji
Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Dawkowanie należy ponownie ocenić i dostosować w razie konieczności po 3 do 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a także później, jeśli uzna się to za właściwe ze względów klinicznych. Chociaż w razie stosowania produktu leczniczego w większych dawkach możliwość wystąpienia działań niepożądanych jest większa - w przypadku pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 20 mg, dawkę można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 60 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawkę należy zmieniać ostrożnie, dopasowując indywidualnie dla każdego pacjenta, tak aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni przez okres przynajmniej 6 miesięcy, aby zagwarantować całkowite ustąpienie objawów choroby.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Gdy brak wystarczającej odpowiedzi po 2 tygodniach prowadzonego leczenia, dawkę można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 60 mg na dobę. Należy pamiętać, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe po zastosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach.

Jeśli w ciągu 10 tygodni nie nastąpi poprawa stanu chorego, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną. Jeśli uzyskano dobrą odpowiedź, można kontynuować leczenie, dostosowując dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta. Chociaż brak systematycznych badań rozstrzygających o tym, jak długo należy kontynuować leczenie fluoksetyną, to ze względu na przewlekły charakter zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, u pacjentów odpowiadających na leczenie uzasadnione jest stosowanie leku przez okres dłuższy niż 10 tygodni. Dawkowanie należy zmieniać ostrożnie, w sposób indywidualny dla każdego pacjenta, tak, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Okresowo należy oceniać konieczność dalszego leczenia. Niektórzy specjaliści zalecają jednoczesną psychoterapię behawioralną u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie farmakologiczne.

W zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych nie wykazano długotrwałej skuteczności leczenia (powyżej 24 tygodni).

Bulimia nervosa (żarłoczność psychiczna)
Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 60 mg na dobę. W bulimii nie wykazano długotrwałej skuteczności leczenia (powyżej 3 miesięcy).

Dorośli - wszystkie wskazania: zalecana dawka może być zwiększona lub zmniejszona. Nie zbadano wpływu dawek większych niż 80 mg na dobę.

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

Substancje czynne mogą być obecne w organizmie przez kilka tygodni po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego. Należy o tym pamiętać rozpoczynając lub kończąc leczenie.

Dzieci w wieku 8 lat i starsze oraz młodzież (epizod dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego):
Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane pod nadzorem specjalisty. Dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. Dawkę należy zmieniać ostrożnie, indywidualnie dla każdego pacjenta, tak, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Po tygodniu lub dwóch dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Doświadczenia kliniczne z użyciem dawki większej niż 20 mg są minimalne. Dane dotyczące leczenia dłuższego niż 9 tygodni są ograniczone.

Dzieci o mniejszej masie ciała:
Ponieważ u dzieci o mniejszej masie ciała stężenia leku w osoczu są większe, efekt terapeutyczny można u nich osiągnąć stosując mniejsze dawki (patrz punkt 5.2). W przypadku dzieci, które odpowiedziały na leczenie, po 6 miesiącach powinno się ponownie rozważyć konieczność dalszego leczenia. Jeśli nie uzyskano korzyści klinicznych w ciągu 9 tygodni, należy rozważyć zasadność leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku:
Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu leczniczego. Na ogół dawka dobowa nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 60 mg na dobę.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2) lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty mogące wykazywać interakcje z fluoksetyną (patrz punkt 4.5) należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki lub większych odstępów w przyjmowaniu kolejnych dawek (np. 20 mg co drugą dobę).

Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu stosowania fluoksetyny
Należy unikać nagłego odstawienia leku. W wypadku zakończenia leczenia fluoksetyną dawkę należy stopniowo zmniejszać w okresie co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko reakcji odstawiennych (patrz punkty 4.4 oraz punkt 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia pojawią się nietolerowane przez pacjenta objawy, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

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

- Przeciwwskazane jest podawanie fluoksetyny w połączeniu z metoprololem stosowanym w leczeniu niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież poniżej 18 lat
W badaniach klinicznych częściej obserwowano zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) u dzieci i młodzieży przyjmujących produkty przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą placebo. Fluoksetynę można stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat wyłącznie do leczenia umiarkowanych lub ciężkich epizodów dużej depresji. W tej grupie wiekowej nie należy stosować fluoksetyny w innych wskazaniach. Jeśli mimo to, w oparciu o potrzebę kliniczną, zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, dostępne dane dotyczące długotrwałego wpływu na bezpieczeństwo stosowania fluoksetyny u dzieci i młodzieży, w tym na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy, emocjonalny i zachowanie są ograniczone (patrz punkt 5.3).

W trwającym 19 tygodni badaniu klinicznym zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu u dzieci i młodzieży leczonych 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 punkty 5.3 i 4.8). Należy zatem monitorować rozwój dziecka w zakresie wzrostu i dojrzewania płciowego (wysokość, masa ciała i stadium rozwoju płciowego wg Tannera) w trakcie leczenia fluoksetyną i po jego zakończeniu. W przypadku stwierdzenia opóźnienia rozwoju, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży często zgłaszano występowanie manii i hipomanii (patrz punkt 4.8). Z tego powodu zaleca się regularne monitorowanie pacjentów w kierunku manii lub hipomanii. W razie wystąpienia u pacjenta fazy maniakalnej, należy przerwać stosowanie fluoksetyny.

Ważne jest dokładne omówienie ryzyka oraz możliwych korzyści wynikających z leczenia z dzieckiem albo nastolatkiem i (lub) jego rodzicami.

Wysypka i reakcje alergiczne
Zgłaszano wysypki, reakcje anafilaktoidalne oraz inne postępujące zaburzenia układowe (w obrębie skóry, nerek, wątroby lub płuc), czasami o ciężkim przebiegu. Jeśli wystąpi wysypka lub objawy alergiczne, których nie można powiązać z inną przyczyną, należy przerwać podawanie fluoksetyny.

Drgawki
Stosowanie produktów przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia drgawek. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Leczenie należy przerwać, jeśli dojdzie do drgawek lub zwiększenia częstości ich występowania. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi drgawkami lub padaczką. Pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być objęci ścisłą obserwacją.

Terapia elektrowstrząsowa
Zgłaszano rzadkie przypadki przedłużających się napadów drgawkowych u pacjentów leczonych fluoksetyną, u których zastosowano elektrowstrząsy. Z tego powodu zaleca się ostrożność w tej grupie pacjentów.

Mania
Produkty przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy przerwać stosowanie fluoksetyny, gdy u pacjenta wystąpi faza maniakalna.

Czynność wątroby lub nerek
Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki.
U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie mniejszych dawek, np. podawanie produktu leczniczego co drugą dobę. Stosując fluoksetynę w dawce wynoszącej 20 mg na dobę przez 2 miesiące u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wymagających dializy (wskaźnik filtracji kłębuszkowej <10 ml/min.) nie wykazano żadnych różnic dotyczących stężenia fluoksetyny czy norfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Tamoksyfen
Fluoksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może prowadzić do zmniejszenia stężenia endoksyfenu, jednego z głównych aktywnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego należy unikać stosowania fluoksetyny podczas przyjmowania tamoksyfenu (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym *torsade 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 poddanych zwiększonemu narażeniu na fluoksetynę (np. w zaburzeniach czynności wątroby).

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

Zmniejszenie masy ciała
U pacjentów przyjmujących fluoksetynę może dojść do zmniejszenia masy ciała, zwykle jednak proporcjonalnie do jej początkowej wartości.

Cukrzyca
U pacjentów chorych na cukrzycę produkty 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.

Samobójstwa, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby
W depresji ryzyko wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczeń i prób samobójczych (incydenty samobójcze) jest zwiększone. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy uważnie obserwować do czasu jej wystąpienia. Doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko popełnienia samobójstwa przez pacjentów może zwiększać się we wczesnym okresie poprawy stanu klinicznego.

W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się fluoksetynę, ryzyko incydentów samobójczych może być także zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z dużą depresją. Dlatego podczas leczenia pacjentów cierpiących na inne zaburzenia psychiczne należy zachować takie same środki ostrożności, jak w przypadku pacjentów z dużą depresją.

Ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub podjęcia prób samobójczych u pacjentów z incydentami samobójczymi w wywiadzie, u których przed rozpoczęciem leczenia wyobrażenia samobójcze były nasilone, jest większe, dlatego podczas leczenia osoby te powinny być objęte ścisłą obserwacją. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z chorobami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród pacjentów w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą placebo.

Podczas leczenia, zwłaszcza w początkowym jego okresie i w trakcie zmiany dawkowania należy ściśle obserwować pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka.
Pacjentom (i ich opiekunom) należy zwrócić uwagę na możliwość początkowego pogorszenia się stanu zdrowia, wystąpienia zachowań i myśli samobójczych czy niepokojących zmian zachowania, które to zjawiska wymagają natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza.

Akatyzja lub niepokój psychoruchowy
Stosowanie fluoksetyny wiązało się z rozwojem akatyzji, którą charakteryzuje subiektywnie odczuwany nieprzyjemny lub przykry niepokój oraz konieczność poruszania się, często połączona z niemożnością siedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów zachodzi podczas pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których takie objawy wystąpią, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia lekami z grupy SSRI
Po przerwaniu leczenia często występują objawy odstawienia, zwłaszcza gdy odstawienie nastąpiło nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane występowały po przerwaniu leczenia u około 60% pacjentów w grupie stosującej fluoksetynę oraz w grupie placebo. 17% tych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także tempo 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 są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w okresie 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 lub więcej miesięcy). Dlatego w wypadku zakończenia leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki fluoksetyny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni,

w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu stosowania fluoksetyny, punkt 4.2).

Krwawienie
Odnotowano występowanie związanych z podawaniem leków z grupy SSRI krwawień w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica. Inne krwawienia (np. krwawienia z narządów rodnych, przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych) występowały rzadko. Zalecana jest ostrożność u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, produktów zaburzających czynność płytek krwi (np. atypowych leków neuroleptycznych, takich jak klozapina, pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) lub innych produktów mogących zwiększyć ryzyko krwawień, a także u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Rozszerzenie źrenicy (mydriaza)
Donoszono o przypadkach rozszerzenia źrenicy związanych ze stosowaniem fluoksetyny. Dlatego należy zachować ostrożność, przepisując fluoksetynę pacjentom z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i u pacjentów zagrożonych wystąpieniem ostrego ataku jaskry z wąskim kątem przesączania.

Zespół serotoninowy lub objawy podobne do objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego
W rzadkich przypadkach zgłaszano rozwój zespołu serotoninowego lub incydentów podobnych do złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, zwłaszcza gdy lek stosowano jednocześnie z innymi produktami o działaniu serotoninergicznym (między innymi L-tryptofanem) i (lub) neuroleptykami (patrz punkt 4.5). Ze względu na to, że zespoły te mogą wywołać objawy potencjalnie zagrażające życiu, należy przerwać leczenie fluoksetyną (jeśli wystąpią objawy takie jak: hipertermia, sztywność, drgawki kloniczne mięśni, chwiejność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych, zmiany świadomości ze splątaniem włącznie, drażliwość, skrajne pobudzenie prowadzące do delirium i śpiączki) i zastosować wspomagające leczenie objawowe.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)
Opisywano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Objawy u tych pacjentów były podobne do objawów zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji leku z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.
Z tego powodu 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 od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO. Podobnie, powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni po odstawieniu fluoksetyny a przed rozpoczęciem stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO.

Zaburzenia czynności seksualnych
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu 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) SNRI.

Ze względu na zawartość laktozy produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzano jedynie z udziałem osób dorosłych.

Okres półtrwania

Biorąc pod uwagę interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z innymi produktami (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 monoaminooksydazy (np. iproniazyd):
Opisywano poważne, a czasami nawet śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Objawy u tych pacjentów były podobne do objawów zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji leku z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.
Z tego względu 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 od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO. Podobnie, powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni po odstawieniu fluoksetyny a przed rozpoczęciem stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO.

Metoprolol, stosowany w niewydolności serca:
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metoprololu, m.in. nadmiernej bradykardii, może zwiększyć się z powodu zahamowania jego metabolizmu przez fluoksetynę (patrz punkt 4.3).

Połączenia niezalecane

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

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

Inhibitory monoaminooksydazy typu A, w tym linezolid i chlorek metylotioniny (błękit metylenowy):
Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, w tym biegunki, tachykardii, pocenia się, drżeń, splątania lub śpiączki. Jeśli nie można uniknąć stosowania tych leków z fluoksetyną, należy

ściśle kontrolować stan pacjenta, a stosowanie tych leków należy rozpoczynać od najniższych zalecanych dawek (patrz punkt 4.4).

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

Połączenia wymagające ostrożności

Fenytoina:
Podczas leczenia skojarzonego z fluoksetyną zaobserwowano zmiany stężeń produktu leczniczego we krwi. W pewnych przypadkach występowały kliniczne objawy działań toksycznych. Wskazane jest ostrożne zwiększanie dawki leku stosowanego w leczeniu skojarzonym i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Leki o działaniu serotoninergicznym *(lit, tramadol, tryptany, tryptofan, selegilina (IMAO-B), dziurawiec zwyczajny* (Hypericum perforatum):
Zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego o łagodnym nasileniu podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) z lekami, które również mają działanie serotoninergiczne. Dlatego też, jednoczesne leczenie fluoksetyną i wymienionymi lekami należy przeprowadzać ostrożnie, dokładnie i często monitorując stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT:
Badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pomiędzy fluoksetyną i innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT nie zostały przeprowadzone. Nie można wykluczyć addycyjnego działania fluoksetyny i innych produktów leczniczych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania fluoksetyny z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (takie jak sparfloksacyna, moksyfloksacyna, 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 przeciwpłytkowe, w tym kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne):
Łączne stosowanie z fluoksetyną zwiększa ryzyko krwawień. Zalecane jest monitorowanie stanu pacjentów, a w przypadku osób stosujących łącznie fluoksetynę i doustne leki przeciwzakrzepowe - częstsze kontrolowanie współczynnika czasu protrombinowego (INR). Należy rozważyć dostosowanie dawki leków wpływających na krzepnięcie krwi zarówno w trakcie terapii fluoksetyną, jak i po jej zakończeniu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Cyproheptadyna:
Zgłoszono pojedyncze przypadki ograniczenia działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny u pacjentów stosujących jednocześnie cyproheptadynę.

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

Leki obniżające próg drgawkowy:
Drgawki są działaniem niepożądanym fluoksetyny. Jednoczesne stosowanie fluoksetyny z innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, innymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, pochodnych fenotiazyny, pochodnych butyrofenonu, meflochiną, chlorochiną, bupropionem, tramadolem) może

zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

Inne leki metabolizowane przez enzym CYP2D6:
Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, dlatego też jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez ten sam układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji, szczególnie w przypadku leków, które mają wąski indeks terapeutyczny (takie jak flekainid, propafenon i nebiwolol) oraz leków, które wymagają indywidualnego dostosowania dawki, a także z atomoksetyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i rysperydonem. Stosowanie tych leków z fluoksetyną należy rozpocząć od najmniejszych dawek lub odpowiednio zmniejszyć dawki wcześniej stosowane.
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 wskazują na zwiększone ryzyko wad układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem fluoksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm tego działania nie jest znany. Ogólnie dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego spowodowaną narażeniem na fluoksetynę w czasie ciąży, wynosi około 2/100 w porównaniu ze spodziewaną częstością występowania tych wad w populacji ogólnej wynoszącą ok. 1/100.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków (PPHN) odnotowuje się z częstością 1 do 2 przypadków na 1000 ciąż.

Chociaż fluoksetyna może być stosowana w okresie ciąży, należy zachować ostrożność, szczególnie w ostatnim trymestrze ciąży lub tuż przed porodem, z uwagi na występowanie następujących objawów u noworodków: drażliwość, drżenia, hipotonię, nieustanny płacz, problemy ze ssaniem lub ze snem. Objawy te mogą wskazywać na działania serotoninergiczne lub wystąpienie zespołu odstawienia u noworodka. Czas, jaki upływa do momentu pojawienia się tych objawów oraz czas ich trwania może mieć związek z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu - norfluoksetyny (4-16 dni).

Karmienie piersią
Fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna wydzielane są do mleka kobiecego. U niemowląt karmionych piersią zaobserwowano działania niepożądane. Jeśli leczenie fluoksetyną jest konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. W razie 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 stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane u dorosłych oraz dzieci i młodzieży podczas leczenia fluoksetyną. Niektóre działania niepożądane są podobne do tych obserwowanych podczas stosowania innych SSRI.

Częstości oszacowano na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych (n=9297) oraz doniesień spontanicznych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (>1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
			Trombocytopenia Neutropenia Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza
Zaburzenia układu endokrynologicznego			
			Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
	Zmniejszenie apetytu[1]		Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne			
Bezsenność[2]	Lęk Nerwowość Niepokój ruchowy Napięcie Zmniejszenie libido[3] Zaburzenie snu Nietypowe sny[4]	Depersonalizacja Podwyższony nastrój Euforyczny nastrój Nieprawidłowe myślenie Zaburzenie orgazmu[5] Bruksizm Myśli i zachowania samobójcze[6]	Hipomania Mania Halucynacje Pobudzenie Napady paniki Splątanie Jąkanie się Agresja

Zaburzenie układu nerwowego			
Ból głowy	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Letarg Senność[7] Drżenie	Nadpobudliwość psychoruchowa Dyskineza Ataksja Zaburzenia równowagi Mioklonie Zaburzenia pamięci	Drgawki Akatyzja Zespół policzkowo-językowy Zespół serotoninowy
Zaburzenie oka			
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic	
Zaburzenia ucha i błędnika			
		Szumy uszne	
Zaburzenia serca			
	Kołatanie serca		Komorowe zaburzenia rytmu serca w tym *torsade de pointes* Wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG
Zaburzenia naczyniowe			
	Zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała [8]	Niedociśnienie	Zapalenie naczyń Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
	Ziewanie	Duszność Krwawienie z nosa	Zapalenie gardła Zdarzenia płucne (w tym procesy zapalne o różnej histopatologii i (lub) zwłóknienie)[9]
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka Nudności	Wymioty Niestrawność Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Trudności w połykaniu Krwawienie z przewodu pokarmowego[10]	Ból przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby
Zapalenie skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka[11] Pokrzywka Świąd Nadmierne pocenie się	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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie[15]	Roztrzęsienie Dreszcze	Nietypowe samopoczucie Złe samopoczucie Uczucie zimna Uczucie gorąca	Krwawienia z błony śluzowej
Badania diagnostyczne			
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Wzrost aktywności gammaglutamylotransferazy	

[1] W tym anoreksja.
[2] W tym wczesne budzenie się rano, trudności z zasypianiem, trudność z kontynuowaniem snu po przebudzeniu.
[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, uspokojenie.
[8] W tym uderzenia gorąca.
[9] W tym niedodma, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc.
[10] Najczęściej są to krwawienia z dziąseł, krwawe wymioty, świeża krew w kale, krwotoki odbytnicze, krwawa biegunka, smoliste stolce, krwotok z wrzodów żołądka.
[11] W tym rumień, złuszczająca 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 przekrwienny.
[12] W tym częstomocz.
[13] W tym krwawienie z szyjki macicy, zaburzenia czynności macicy, krwawienia z macicy, krwotok z narządów rodnych, obfite nieregularne krwawienie miesiączkowe, krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny, nadmierne częste miesiączkowanie, 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.

Opis wybranych działań niepożądanych

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:
Donoszono o przypadkach myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia fluoksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia fluoksetyną:
Przerwanie leczenia fluokstetyną zwykle prowadzi do występowania objawów odstawienia. Reakcje najczęściej zgłaszane to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), osłabienie, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Zazwyczaj 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).

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.4 i 5.1)
Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były obserwowane w innej częstości występowania lub szczególnie w tej grupie pacjentów. Częstość tych zdarzeń jest oparta wynikach uzyskanych w trakcie badań klinicznych u dzieci i młodzieży (n=610).

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają zwykle łagodny przebieg. Objawy przedawkowania to: nudności, wymioty, napady drgawek, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowej arytmii (włączając rytm węzłowy i zaburzenia komorowe rytmu serca) lub zmiany w badaniu EKG wskazujące na wydłużenie odstępu QTc 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. Zgony spowodowane przedawkowaniem samej fluoksetyny były bardzo rzadkie.

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

Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja oraz transfuzja wymienna zwykle nie są pomocne. Węgiel aktywny, który można podać z sorbitolem, może być podobnie lub bardziej skuteczny jak wymioty lub płukanie żołądka. W leczeniu 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: Leki przeciwdepresyjne. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Kod ATC: N06A B03

Mechanizm działania

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, co prawdopodobnie odpowiada za mechanizm jej działania. Praktycznie nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym: α1, α2- i β-adrenergicznych, serotoninowych, dopaminergicznych, histaminowych H_1, muskarynowych i receptorów GABA-ergicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji
Przeprowadzono badania kliniczne z użyciem fluoksetyny u pacjentów z epizodami dużej depresji w porównaniu z placebo i aktywną kontrolą. Wykazano, że fluoksetyna działa istotnie skuteczniej niż placebo w ocenie według skali depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D). W badaniach tych wskaźnik odpowiedzi na leczenie fluoksetyną (określony jako zmniejszenie liczby punktów w skali HAM-D o 50%) oraz wskaźnik remisji były istotnie większe w porównaniu z placebo.

Odpowiedź zależna od dawki
W badaniach z użyciem ustalonej dawki leku u pacjentów z dużą depresją zaobserwowano spłaszczoną krzywą odpowiedzi, co sugeruje brak poprawy. Zastosowanie dawek większych niż zalecane nie wiąże się zatem z większą skutecznością działania. Z doświadczeń klinicznych wynika jednak, że w przypadku niektórych pacjentów zwiększanie dawki może być korzystne.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
W badaniach krótkotrwałych (poniżej 24 tygodni) wykazano istotnie większą skuteczność fluoksetyny w porównaniu z placebo. Już w dawce 20 mg na dobę stwierdzono efekt terapeutyczny, natomiast

zastosowanie większych dawek (40 lub 60 mg/dobę) wiązało się z wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. W badaniach długotrwałych (faza przedłużenia trzech badań krótkotrwałych oraz badanie dotyczące zapobiegania nawrotom choroby) nie wykazano skuteczności leczenia.

Bulimia (żarłoczność psychiczna)
W badaniach krótkotrwałych (poniżej 16 tygodni) z udziałem pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających kryteria DSM-III-R dla bulimii, wykazano istotnie większą w porównaniu z placebo skuteczność fluoksetyny w dawce 60 mg na dobę w zakresie zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów. Jednak nie można wnioskować o długotrwałej skuteczności działania.

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

Dzieci i młodzież

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

Wpływ na wzrost (patrz punkty 4.4 i 4.8).
W badaniu klinicznym po 19 tygodniach terapii stwierdzono, że dzieci leczone fluoksetyną urosły średnio o 1,1 cm (p=0,004) mniej i przybrały na wadze średnio o 1,1 kg (p=0,008) mniej niż pacjenci otrzymujący placebo.
W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym z dobraną grupą kontrolną ze średnim czasem ekspozycji na fluoksetynę wynoszącym 1,8 roku, u pacjentów pediatrycznych leczonych fluoksetyną nie występowała różnica wzrostu skorygowana wobec przewidywanego zwiększenia wzrostu w porównaniu z dobranymi nieleczonymi osobami z grupy kontrolnej (0,0 cm, p=0,9673).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Fluoksetyna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na biodostępność leku.

Dystrybucja
Fluoksetyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (w około 95%) i ulega znacznej dystrybucji (objętość dystrybucji: 20-40 l/kg mc.). Stężenia w osoczu osiągają stan stacjonarny po kilku tygodniach podawania leku. Stężenia leku w stanie stacjonarnym po długotrwałym stosowaniu są podobne do stężeń obserwowanych w 4-5 tygodniu leczenia.

Metabolizm
Profil farmakokinetyczny fluoksetyny nie jest liniowy. Fluoksetyna ulega efektowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu na ogół osiągane jest w ciągu 6-8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez polimorficzny enzym CYP2D6. Lek jest metabolizowany w wątrobie w wyniku demetylacji głównie do aktywnego metabolitu norfluoksetyny (demetylofluoksetyna).

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji fluoksetyny wynosi 4 do 6 dni, a norfluoksetyny 4 do 16 dni. Tak długie okresy półtrwania w fazie eliminacji odpowiadają za utrzymywanie się leku w organizmie przez 5-6 tygodni po zaprzestaniu stosowania. Fluoksetyna wydalana jest głównie (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna wydziela się do mleka kobiecego.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku:
Nie stwierdzono zmian parametrów kinetycznych u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

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

Niewydolność wątroby:
U osób z niewydolnością wątroby (marskość poalkoholowa) okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny wydłużają się - odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy rozważyć podanie leku w mniejszych dawkach lub zmniejszenie częstości dawkowania.

Niewydolność nerek:
Po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny nie stwierdzono zmiany parametrów kinetycznych u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką (bezmocz) niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak po kilkukrotnym podaniu leku można obserwować zwiększenie w osoczu stężeń leku w stanie stacjonarnym w fazie plateau.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* lub na zwierzętach nie stwierdzono działania rakotwórczego ani mutagennego fluoksetyny.

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

Wyniki badania przeprowadzonego 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 narodzinach) 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.

Badania przeprowadzone na dorosłych zwierzętach
W badaniach nad rozrodem szczurów dotyczących drugiego pokolenia, fluoksetyna nie wykazywała niekorzystnego wpływu na kojarzenie ani na płodność szczurów, nie działała teratogennie ani nie wpływała na wzrost, rozwój i parametry reprodukcyjne potomstwa. Stężenia podawanego z pokarmem leku odpowiadały w przybliżeniu 1,5, 3,9 i 9,7 mg fluoksetyny /kg masy ciała.
U samców myszy, którym codziennie przez 3 miesiące podawano z pokarmem fluoksetynę w dawce odpowiadającej w przybliżeniu 31 mg/kg mc., wykazano spadek masy jąder i zaburzenia spermatogenezy (hipospermatogeneza). Jednak ten poziom dawki przekraczał maksymalną dawkę tolerowaną (MTD), gdyż wystąpiły znaczące oznaki toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia:
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki kapsułki:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żółcień chinolinowa (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 kapsułek w blistrach z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7703

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.05.1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2019 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego
zgodna z Decyzją URPL z dnia 23.10.2019 r.