

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoxetine Aurovitas, 20 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Epizody dużej depresji.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne.

Bulimia: Fluoksetyna jest wskazana jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i aktywności przeczyszczającej.

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i starsze:

Umiarkowany do ciężkiego epizod dużej depresji, jeśli depresja nie poddaje się terapii psychologicznej po 4-6 sesjach. Leki przeciwdepresyjne należy podawać dzieciom i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką depresją jedynie w skojarzeniu z terapią psychologiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Epizody dużej depresji

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Dawkowanie należy ocenić i dostosować, jeśli jest to konieczne, w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia i następnie według oceny klinicznej. Chociaż istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych po podaniu

większych dawek u niektórych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na 20 mg, dawka może być stopniowo zwiększana aż do maksymalnie 60 mg (patrz punkt 5.1). Dawkowanie należy dostosowywać ostrożnie i dla każdego pacjenta indywidualnie, tak aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że są wolni od jej objawów.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ang. obsessive-compulsive disorder - OCD)

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Chociaż istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych po podaniu większych dawek u niektórych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na 20 mg, dawka może być stopniowo zwiększana aż do maksymalnie 60 mg na dobę.

Jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 10 tygodni, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną. Jeśli uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie, to można je kontynuować w dawce dostosowanej indywidualnie. Chociaż nie istnieją systematyczne badania mające na celu odpowiedź na pytanie, jak długo należy kontynuować leczenie fluoksetyną, OCD jest przewlekłą chorobą i uzasadnione jest by rozważyć kontynuację leczenia trwającą ponad 10 tygodni u reagujących pacjentów. Dawkowanie należy dostosowywać ostrożnie i dla każdego pacjenta indywidualnie, tak aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę. Konieczne jest przeprowadzenie okresowej oceny leczenia. Niektórzy lekarze specjaliści zalecają jednoczesną psychoterapię behawioralną u pacjentów korzystnie odpowiadających na leczenie farmakologiczne.

Skuteczności długoterminowej (ponad 24 tygodni) nie wykazano w leczeniu OCD.

Bulimia:

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka to 60 mg/dobę. Skuteczności długoterminowej (ponad 3 miesiące) nie wykazano w leczeniu bulimii.

Wszystkie wskazania: Zalecana dawka może być zwiększona lub zmniejszona. Dawki powyżej 80 mg/dobę nie były systematycznie oceniane.

Dzieci i młodzież

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

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane pod nadzorem specjalisty. Dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę i podawana jest jako 2,5 ml roztworu doustnego fluoksetyny. Dawkowanie należy dostosowywać ostrożnie i dla każdego pacjenta indywidualnie, w celu utrzymania najmniejszej skutecznej u pacjenta dawki.

Po tygodniu do dwóch, dawkę można zwiększyć do 20 mg/dobę. Doświadczenie pochodzące z badań klinicznych z użyciem dawek dobowych większych niż 20 mg jest minimalne. Istnieje ograniczona liczba badań dotyczących leczenia dłuższego niż 9 tygodni.

Dzieci o małej masie ciała:

Ze względu na większe stężenia leku w osoczu dzieci o małej masie ciała, skutek terapeutyczny można uzyskać stosując mniejsze dawki (patrz rozdział 5.2).

W przypadku dzieci i młodzieży, reagujących na leczenie, należy rozważyć konieczność kontynuacji leczenia po 6 miesiącach. Jeśli nie uzyskano korzyści klinicznych w ciągu 9 tygodni, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną.

Pacjenci w podeszłym wieku: Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki, a dawka dobowa zazwyczaj nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka to 60 mg/dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Mniejsze lub mniej częste dawki (na przykład 20 mg co drugi dzień) należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2) lub u pacjentów, u których jednocześnie stosowany jest lek potencjalnie wchodzący w interakcję z fluoksetyną (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu fluoksetyny: Należy unikać nagłego odstawienia leku. W przypadku kończenia leczenia fluoksetyną dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy niepożądane po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, można rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Fluoksetynę można podawać w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych, w trakcie posiłku lub między posiłkami.

Po zaprzestaniu stosowania, substancje czynne mogą utrzymywać się w organizmie przez kilka tygodni. Należy o tym pamiętać podczas podejmowania lub przerywania leczenia.

Lek w postaci kapsułki jest biorównoważny z lekiem w postaci roztworu doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

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

Fluoksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (np. iproniazyd) (patrz punkt 4.4 i 4.5).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież - dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z grupą leczoną placebo. Fluoksetynę należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat wyłącznie w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów dużej depresji i nie należy jej stosować w innych wskazaniach. Jeśli ze względów klinicznych, decyzja o leczeniu zostanie jednak podjęta, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, istnieje ograniczona ilość dostępnych badań dotyczących długoterminowego wpływu na bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży, w tym wpływu na wzrost, dojrzewanie płciowe i zmiany poznawcze, emocjonalne i behawioralne (patrz punkt 5.3).

W 19-tygodniowym badaniu klinicznym, obserwowano zmniejszenie przyrostu wzrostu i masy ciała u dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną (patrz punkt 5.1). Nie ustalono, czy istnieje wpływ na osiągnięcie prawidłowego wzrostu dorosłych. Nie można wykluczyć możliwości opóźnienia okresu dojrzewania (patrz punkty 5.3 i 4.8). Wzrost i dojrzewanie płciowe (wzrost, masa ciała i skala Tannera) powinny być monitorowane w trakcie leczenia i po leczeniu fluoksetyną. Jeśli któryś parametr jest spowolniony, należy rozważyć konsultację z lekarzem pediatrą.

W badaniach z udziałem dzieci, często zgłaszano wystąpienie manii i hipomanii (patrz punkt 4.8). W związku z tym, zaleca się regularne monitorowanie występowania objawów manii i (lub) hipomanii. Stosowanie fluoksetyny należy przerwać u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniacką.

Istotne jest aby lekarz przepisujący lek dokładnie omawiał ryzyko i korzyści wynikające z leczenia z dzieckiem lub młodą osobą i (lub) ich opiekunami.

Samobójstwo lub myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy dokładnie obserwować, aż nastąpi taka poprawa. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisana jest fluoksetyna mogą również być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego też te same sygnały i oznaki ostrzegawcze jak u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym powinny być obserwowane podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie, wykazujący znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia są grupą zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać dokładnej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Należy sprawować w czasie leczenia dokładny nadzór nad pacjentami, w szczególności tymi z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zmiany dawki. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i zwrócenia się po poradę do lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym torsade de pointes zostały zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub z innymi stanami klinicznymi, które predysponują do zaburzeń rytmu serca (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca) lub zwiększona ekspozycja na fluoksetynę (np. niewydolność wątroby) lub jednoczesne stosowanie z lekami, które wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Jeżeli leczeniu są poddawani pacjenci ze stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie EKG przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli podczas leczenia fluoksetyną występują objawy zaburzenia rytmu serca, leczenie fluoksetyną należy przerwać i należy wykonać badanie EKG.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)

Niektóre przypadki poważnych, a czasami śmiertelnych reakcji były zgłaszane u pacjentów przyjmujących leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors - SSRI) w skojarzeniu z nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO).

Przypadki te są reprezentowane przez cechy przypominające zespół serotoninowy (które mogą być mylone ze złośliwym zespołem neuroleptycznym (lub rozpoznawane jako ten zespół)). Cyproheptadyna lub dantrolen mogą wpływać korzystnie na pacjentów doświadczających takich reakcji. Objawy interakcji leku z inhibitorami MAO to: hipertermia, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi zmianami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, które obejmują dezorientację, drażliwość i skrajne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. W związku z tym, fluoksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). Ze względu na jego utrzymujące się dwa tygodnie działanie, leczenie fluoksetyną można rozpocząć dopiero 2 tygodnie po odstawieniu nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO. Podobnie, co najmniej 5 tygodni powinno upłynąć od przzerwania leczenia fluoksetyną przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO.

Zespół serotoninowy lub objawy podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego

Rzadkie przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego lub złośliwego zespołu neuroleptycznego zgłaszano w związku z leczeniem fluoksetyną, zwłaszcza gdy lek był podawany w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi (m.in. L-tryptofanu) i (lub) lekami neuroleptycznymi (patrz punkt 4.5). Ponieważ zespoły te mogą spowodować potencjalne zagrożenie życia, jeżeli występują takie zdarzenia (charakteryzujące się grupą objawów takich, jak: hipertermia, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi zmianami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym dezorientacja, drażliwość, skrajne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki) leczenie fluoksetyną należy przerwać, i wprowadzić wspomagające leczenie objawowe.

Mania

Leki przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii lub hipomanii. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

Krwotok

Istnieją doniesienia o skórnych objawach zaburzenia krzepnięcia, takich jak wybroczyny i plamica w związku ze stosowaniem SSRI. Wybroczyny opisywano jako rzadkie zdarzenia podczas leczenia fluoksetyną. Inne objawy krwotoczne (na przykład krwawienia z narządów rodnych, krwawienia żołądkowo-jelitowe i inne skórne i błon śluzowych) opisywano rzadko. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak klozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ) lub innymi lekami, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, a także u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Napady

Napady padaczkowe stanowią potencjalne ryzyko związane z leczeniem lekami przeciwdepresyjnymi. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki lub nastąpi zwiększenie częstości napadów. Stosowania fluoksetyny należy unikać u pacjentów z niestabilnymi zaburzeniami napadowymi lub padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.5).

Terapia elektrowstrząsami (ang. electroconvulsive therapy - ECT)

Istnieją rzadkie doniesienia o przedłużających się napadach padaczkowych u pacjentów leczonych fluoksetyną i otrzymujących ECT, dlatego zaleca się ostrożność.

Tamoksyfen

Fluoksetyna, która jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, może prowadzić do zmniejszenia stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych aktywnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego, w miarę możliwości należy unikać stosowania fluoksetyny w trakcie leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny wiązało się z rozwojem akatzji, charakteryzującej się odczuwanym nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu, której często towarzyszy niezdolność do siedzenia w miejscu lub stania bez ruchu. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Cukrzyca

W przypadku pacjentów z cukrzycą, leczenie SSRI może wpływać na kontrolę glikemii. Podczas leczenia fluoksetyną występowała hipoglikemia, a hiperglikemia pojawiała się po odstawieniu fluoksetyny. Może okazać się konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Niewydolność wątroby lub nerek

Fluoxetine jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. Mniejszą dawkę, na przykład co drugą dobę, zaleca się u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby. W badaniach przeprowadzonych po podaniu fluoksetyny w dawce 20 mg/dobę przez okres 2 miesięcy, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) wymagających dializy nie wykazano różnicy poziomu fluoksetyny lub norfluoksetyny w osoczu w porównaniu do grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek.

Reakcje alergiczne i wysypki

Zgłaszano wysypkę, reakcje anafilaktyczne i postępujące objawy ogólne, czasami ciężkie (z udziałem skóry, nerek, wątroby lub płuc). Po pojawieniu się wysypki lub innych objawów alergicznych, których alternatywna etiologia nie może zostać zidentyfikowana, stosowanie fluoksetyny należy przerwać.

Utrata masy ciała

Utrata masy może wystąpić u pacjentów przyjmujących fluoksetynę, lecz zwykle jest proporcjonalna do wyjściowej masy ciała.

Objawy odstawienne obserwowane po zakończeniu leczenia SSRI

Objawy odstawienne po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy niepożądane po przerwaniu leczenia wystąpiły u około 60% pacjentów w obu grupach: otrzymujących fluoksetynę oraz placebo. Z tych działań niepożądanych, 17% w grupie leczonej fluoksetyną i 12% w grupie otrzymującej placebo miały charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia, dawki i szybkości zmniejszania dawki. Zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), osłabienie, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy są najczęściej zgłaszanymi objawami odstawiennymi. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują one zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia. Na ogół objawy te ustępują samoistnie i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki fluoksetyny w przypadku odstawiania leczenia, przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w zależności od stanu pacjenta (patrz „Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu fluoksetyny”, punkt 4.2).

Rozszerzenie źrenic

Rozszerzenie źrenic opisywano jako powiązane ze stosowaniem fluoksetyny; dlatego należy zachować ostrożność przy przepisywaniu fluoksetyny pacjentom z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania: zarówno fluoksetyna jak i norfluoksetyna mają długi okres półtrwania (patrz punkt 5.2) co należy uwzględnić gdy rozważa się farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne interakcje leków (na przykład przy zmianie fluoksetyny na inne leki przeciwdepresyjne).

Przeciwwskazane skojarzenia leków

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd): Niektóre przypadki ciężkich, a czasami śmiertelnych reakcji były zgłaszane u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Przypadki te reprezentują cechy zespołu serotoninowego (które mogą być mylone ze złośliwym zespołem neuroleptycznym lub zdiagnozowane jako on). Cyproheptadyna lub dantrolen mogą być korzystniejsze dla pacjentów doświadczających takich reakcji. Objawy interakcji leku z inhibitorami MAO to: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi zmianami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, które obejmują dezorientację, drażliwość i skrajne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki.

Dlatego, fluoksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3). Ze względu na utrzymujące się dwa tygodnie działanie tych inhibitorów, leczenie fluoksetyną można rozpocząć dopiero 2 tygodnie po odstawieniu nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO. Podobnie, co najmniej 5 tygodni powinno upłynąć od przerwania leczenia fluoksetyną do rozpoczęcia leczenia nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO.

Metoprolol stosowany w niewydolności serca: Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania metoprololu, w tym nadmiernej bradykardii, może być zwiększone ze względu na hamowanie jego metabolizmu przez fluoksetynę (patrz punkt 4.3).

Niezalecane skojarzenia

Tamoksyfen: W literaturze opisano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia jednego z bardziej czynnych form tamoksyfenu, tj. endoksyfenu, w osoczu. Zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu odnotowano podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI w niektórych badaniach. Jako że nie można wykluczyć zmniejszonego działania tamoksyfenu, w miarę możliwości należy unikać jednoczesnego podawania tamoksyfenu i silnych inhibitorów CYP2D6, w tym fluoksetyny (patrz punkt 4.4).

Alkohol: W badaniach wykazano, że fluoksetyna nie zwiększa stężenia alkoholu we krwi i nie nasila działania alkoholu. Jednakże, nie jest wskazane jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i spożywanie alkoholu.

MAO-A w tym linezolid i chlorek metylotioniny (błękit metylenowy): Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w tym biegunki, tachykardii, pocenia się, drżenia, dezorientacji lub śpiączki. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków z fluoksetyną, należy uważnie kontrolować stan pacjenta, a stosowanie tych leków należy rozpoczynać od najmniejszych zalecanych dawek (patrz punkt 4.4).

Mekwitazyna: ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania mekwitazyny (takich jak wydłużenie odstępu QT) może być zwiększone ze względu na hamowanie jej metabolizmu przez fluoksetynę.

Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności

Fenytoina: Zaobserwowano zmiany stężenia we krwi podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną. W niektórych przypadkach występowały objawy toksyczności. Przy jednoczesnym stosowaniu z fluoksetyną należy rozważyć korzystanie z zachowawczych schematów dawkowania oraz monitorować stan kliniczny.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (lit, tramadol, tryptany, tryptofan, selegilina (MAO-B), dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum): Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnego zespołu serotoninowego podczas stosowania SSRI z lekami o działaniu również serotoninergicznym. Dlatego przy jednoczesnym stosowaniu fluoksetyny z tymi lekami należy zachować ostrożność, oraz częściej i bardziej szczegółowo kontrolować stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT: Badania farmakokinetycznych i farmakodynamicznych zależności między fluoksetyną i innymi lekami, które wydłużają odstęp QT nie zostały wykonane. Nie można wykluczyć efektu addycyjnego fluoksetyny i tych produktów leczniczych. Dlatego jednoczesne podawanie fluoksetyny z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperidol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantrinę, niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Leki wpływające na hemostazę (doustne leki przeciwzakrzepowe, bez względu na mechanizm działania, leki zapobiegające agregacji płytek włącznie z kwasem acetylosalicylowym i NLPZ): Istnieje ryzyko zwiększonego krwawienia w przypadku stosowania w skojarzeniu z fluoksetyną. U osób stosujących łącznie fluoksetynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować stan kliniczny i częściej kontrolować u tych osób współczynnik czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio - INR). Dostosowanie dawki leków wpływających na krzepnięcie krwi może okazać się odpowiednie, zarówno w trakcie leczenia fluoksetyną, jak i po jej odstawieniu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Cyproheptadyna: Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach zmniejszonego działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny stosowanej w skojarzeniu z cyproheptadyną.

Leki indukujące hiponatremię: Hiponatremia jest działaniem niepożądanym fluoksetyny. Jej stosowanie jednocześnie z innymi lekami powodującymi hiponatremię (np. diuretykami, desmopresyną, karbamazepiną i okskarbazepiną) może prowadzić do zwiększonego ryzyka hipernatremii (patrz punkt 4.8).

Leki obniżające próg drgawkowy: Napady drgawkowe są niepożądanym działaniem fluoksetyny. Jej stosowanie jednocześnie z innymi lekami, które mogą obniżyć próg drgawkowy (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, innymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, pochodnych fenotiazyny, pochodnych butyrofenonu, meflochiną, chlorochiną, bupropionem, tramadolem) może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia drgawek.

Inne leki metabolizowane przez enzym CYP2D6: Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, dlatego jednoczesne stosowanie leków także metabolizowanych przez ten układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji z innymi lekami, zwłaszcza tymi, które mają wąski

indeks terapeutyczny (takie jak flekainid, propafenon i nebiwolol) i tymi, które wymagają indywidualnego dostosowania dawki, a także z atomoksetyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i risperidonem. Stosowanie tych leków z fluoksetyną należy rozpocząć od najmniejszych dawek lub odpowiednio zmniejszyć dawki wcześniej stosowane. Może to również mieć zastosowanie w przypadku fluoksetyny, którą leczenie rozpoczęto w ciągu ostatnich 5 tygodni.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niektóre badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia u płodu wad układu sercowo-naczyniowego związanych ze stosowaniem fluoksetyny w czasie pierwszego trymestru ciąży. Mechanizm tego działania jest nieznany. Ogólnie rzecz biorąc, dane sugerują, że ryzyko wystąpienia wady układu sercowo-naczyniowego u niemowlęcia którego matka stosowała fluoksetynę w czasie ciąży wynosi około 2/100 w porównaniu do spodziewanego prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji ogólnej wynoszącego około 1/100.

Dane epidemiologiczne sugerowały, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, zwłaszcza w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn - PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Fluoksetyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fluoksetyną i uzasadnia on potencjalne zagrożenie dla płodu. W czasie ciąży należy unikać nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”). Jeśli fluoksetyna jest stosowana w okresie ciąży, należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza w zaawansowanej ciąży lub tuż przed porodem, ponieważ niektóre inne skutki opisywano u noworodków: drażliwość, drżenie, hipotonia, nieustający płacz, trudności ze ssaniem lub spaniem. Objawy te mogą wskazywać na działanie serotonergiczne albo zespół odstawienny. Czas wystąpienia i czas trwania tych objawów może być związany z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) oraz jej aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (4-16 dni).

Karmienie piersią

Fluoxetine i jej metabolit norfluoksetyna przenikają do mleka ludzkiego. Zdarzenia niepożądane były obserwowane u niemowląt karmionych piersią. Jeśli leczenie fluoksetyną uważa się za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią; Jednakże, jeśli karmienie piersią jest kontynuowane, należy przepisać najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność

Wyniki badań 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 wykazały, że wpływ na jakość nasienia jest odwracalny.

Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fluoxetine nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chociaż wykazano, że fluoksetyna nie wpływa na sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, każdy lek psychoaktywny może zaburzać zdolność oceny lub umiejętności. Pacjentom należy zalecić, aby unikali prowadzenia samochodu lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie upewnią się, że działanie leku nie wpłynęło na ich zachowanie.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów leczonych fluoksetyną były bóle głowy, nudności, bezsenność, zmęczenie i biegunka. Częstość występowania działań niepożądanych i ich intensywność mogą się zmniejszać w miarę kontynuacji leczenia i zwykle nie prowadzą do jego przerwania.

b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane obserwowane u dorosłych oraz u dzieci, podczas leczenia fluoksetyną. Niektóre z tych działań niepożądanych są podobne do obserwowanych podczas podawania innych leków z grupy SSRI.

Poniższe częstości obliczono na podstawie badań klinicznych u dorosłych (n = 9297) oraz zgłoszeń spontanicznych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

| Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko |
|--|--|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| | | | Małopłytkowość Neutropenia Leukopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | |
| | | | Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | |
| | | | Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| | Zmniejszenie apetytu ¹ | | Hiponatremia |
| Zaburzenia psychiczne | | | |
| Bezsenność ² | Niepokój Nerwowość Niecierpliwość Napięcie Zmniejszenie libido ³ Zaburzenia snu Koszmary senne ⁴ | Depersonalizacja Podwyższony nastrój Euforyczny nastrój Nieprawidłowe myślenie Nieprawidłowy orgazm ⁵ Bruksizm Myśli i zachowania samobójcze ⁶ | Hipomania Mania Halucynacje Podniecenie Atak paniki Dezorientacja Dystymia Agresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | |
| Bóle głowy | Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ospałość Senność ⁷ Drżenie | Nadpobudliwość psychoruchowa Dyskineza Ataksja Zaburzenia równowagi Mioklonie Zaburzenia pamięci | Drgawki Aktyzja Zespół policzkowo-językowy Zespół serotoninowy |
| Dysfunkcje oka | | | |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | Zamazane widzenie | Rozszerzenie źrenic | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | |
| | | Szumy uszne | |
| Zaburzenia serca | | | |
| | Kołatanie serca Wydłużony odstęp QT w EKG (QTcF ≥ 450 msec) ⁸ | | Arytmia komorowa w tym <i>torsade de pointes</i> |
| Zaburzenia naczyniowe | | | |
| | Zaczerwienienie ⁹ | Niedociśnienie | Zapalenie naczyń Rozszerzenie naczyń |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | |
| | Ziewanie | Duszność Krwawienie z nosa | Zapalenie gardła Zdarzenia płucne (Procesy zapalne o różnej histopatologii i (lub) zwłóknienie) ¹⁰ |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | | | |
| Biegunka Nudności | Wymioty Niestrawność Suchość w jamie ustnej | Dysfagia Krwawienie z przewodu pokarmowego ¹¹ | Ból przełyku |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | |
| | | | Idiosynkratyczne zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | |
| | Wysypka ¹² Pokrzywka Świąd Nadmierne pocenie się | Łysienie Zwiększona skłonność do tworzenia się siniaków Zimny pot | Obrzęk naczynioruchowy Wybroczyny Reakcje nadwrażliwości na światło Plamica Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości | | | |
| | Ból stawów | Skurcze mięśni | Bóle mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | |
| | Częste oddawanie moczu ¹³ | Dysuria | Zatrzymanie moczu Zaburzenia mikcji |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | |
| | Krwawienia z dróg rodnych ¹⁴ Zaburzenia erekcji Zaburzenia wytrysku ¹⁵ | Dysfunkcja seksualna | Mlekoktok Hiperprolaktynemia Priapizm |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| Zmęczenie ¹⁶ | Uczucie roztrzęsienia Dreszcze | Złe samopoczucie Samopoczucie odbiegające od normy Uczucie zimna Uczucie gorąca | Krwotok z błony śluzowej |
| Badania diagnostyczne | | | |

| | | | |
|--|-------------------------|---|--|
| | Zmniejszenie masy ciała | Zwiększona aktywność aminotransferaz Zwiększona aktywność gamma glutamylotransferazy | |
|--|-------------------------|---|--|

¹Obejmuje anoreksję

² Obejmuje budzenie się wcześniej rano, początkową bezsenność, trudności w kontynuowaniu snu

³ Obejmuje utratę libido

⁴ Obejmuje koszmary

⁵ Obejmuje brak orgazmu

⁶ Obejmuje dokonanie samobójstwa, depresję samobójczą, celowe samookaleczenia, myśli o samookaleczeniu, zachowania samobójcze, myśli samobójcze, próby samobójcze, chorobliwe myśli, chorobliwe poczucie szkodliwego zachowania. Te objawy mogą być wynikiem choroby.

⁷ Obejmuje nadmierną senność, sedację

⁸ Na podstawie pomiarów EKG w badaniach klinicznych

⁹ Obejmuje uderzenia gorąca

¹⁰ W tym niedodma, śródmiąższowe choroby płuc, zapalenie płuc

¹¹ Obejmuje najczęściej krwawienie z dziąseł, krwawe wymioty, krwawienie z odbytu, obecność krwi w kale, krwawienie z odbytu, biegunka krwotoczna, smoliste stolce oraz krwawiące owrzodzenie żołądka

¹² W tym rumień, złuszcząca wysypka, potówka czerwona, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka pęcherzykowa, pępowinowa wysypka rumieniowa

¹³ Obejmuje częstomocz

¹⁴ Obejmuje krwawienie z szyjki macicy, zaburzenia macicy, krwawienia z macicy, krwotok z narządów płciowych, krwotok miesięczkowy, nadmiernie obfite miesiączki, krwotok maciczny, nadmiernie częste ale krótkie miesiączkowanie, krwawienie po menopauzie, krwotok z pochwy

¹⁵ Obejmuje niepowodzenie w uzyskaniu wytrysku, zaburzenia wytrysku, przedwczesny wytrysk, wytrysk opóźniony, wytrysk wsteczny

¹⁶ Obejmuje astenię

c) Opis wybranych działań niepożądanych

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

Złamania kości: Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (ang. *tricyclic antidepressants* - TCA). Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawiene obserwowane po zakończeniu leczenia fluoksetyną: Zaprzymanie stosowania fluoksetyny często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), osłabienie, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy są najczęściej zgłaszanymi reakcjami. Zazwyczaj zdarzenia te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużające się (patrz punkt 4.4). Zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku poprzez zmniejszanie dawki, gdy leczenie fluoksetyną nie jest już konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Działania niepożądane, które były obserwowane w szczególności w tej grupie pacjentów lub w innej częstości występowania, opisano poniżej. Częstość tych zdarzeń jest oparta na ekspozycji w trakcie

badan klinicznych u dzieci. (n = 610).

W badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci, zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (zgłoszonymi zdarzeniami były: gniew, drażliwość, agresja, pobudzenie, zespół aktywacji), reakcje maniakalne, w tym mania i hipomania (nie występowały wcześniej u tych pacjentów) i krwawienie z nosa, były często zgłaszane i obserwowane częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie pacjentów leczonych placebo.

Pojedyncze przypadki opóźnienia wzrostu były zgłaszane podczas klinicznego stosowania produktu leczniczego (patrz także punkt 5.1).

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

Pojedyncze przypadki działań niepożądanych potencjalnie wskazujące na opóźnione dojrzewanie płciowe lub zaburzenia seksualne były zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego w praktyce pediatrycznej (patrz także punkt 5.3).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament 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 począwszy od bezobjawowych zaburzeń rytmu serca (w tym rytm węzłowy i komorowe zaburzenia rytmu serca) lub zmian w badaniu EKG wskazujących przedłużenie odstępu QT do zatrzymania pracy serca (w tym bardzo rzadkie przypadki *torsade de pointes*), zaburzenia czynności płuc i objawy zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego, począwszy od stanu podniecenia do śpiączki. Zgon spowodowany przedawkowaniem samej fluoksetyny występuje niezmiernie rzadko.

Postępowanie

Zaleca się monitorowanie pracy serca i oznak życiowych, oraz ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Nie jest znana specyficzna odtrutka.

Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie zazwyczaj nie odnoszą pozytywnych skutków. Aktywny węgiel drzewny, który można podać z sorbitolem, może być skuteczny podobnie jak wymioty lub płukanie lub skuteczniejszy od nich. W leczeniu przedawkowania, należy rozważyć możliwość zastosowania wielu leków. Dłuższy czas uważnej obserwacji medycznej może być konieczny w przypadku pacjentów, którzy przyjęli nadmierne ilości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jeśli jednocześnie przyjmują, lub ostatnio przyjmowali, fluoksetynę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
Kod ATC: N06A B03

Mechanizm działania

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny, co prawdopodobnie składa się na jej mechanizm działania. Fluoksetyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, takich jak α_1 -, α_2 - i β -beta-adrenergicznych, serotoninergicznych, dopaminergicznych, histaminergicznych H₁, muskarynowych i receptorów GABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji: Badania kliniczne u pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi zostały przeprowadzone z zastosowaniem substancji czynnej i kontroli placebo. Fluoksetyna okazała się znacznie bardziej skuteczna niż placebo według Skali Depresji Hamiltona (HAM-D). W tych badaniach, fluoksetyna wywoływał znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na lek (zdefiniowanej jako 50% zmniejszenie punktacji w skali HAM-D) i remisji, w porównaniu z placebo.

Odpowiedź na dawkę: W badaniach ze stałą dawką u pacjentów z ciężką depresją obserwowano płaską krzywą odpowiedzi na dawkę, co nie sugeruje korzyści pod względem skuteczności stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, doświadczenie kliniczne wskazuje, że zwiększanie dawki może mieć korzystny wpływ na niektórych pacjentów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: W badaniach krótkoterminowych (poniżej 24 tygodni), fluoksetyna okazała się być znacznie bardziej skuteczna niż placebo. Wpływ terapeutyczny był widoczny przy dawce 20 mg/dobę, ale większe dawki (40 lub 60 mg/dobę) wykazały większy odsetek odpowiedzi. W badaniach długoterminowych (rozszerzona faza trzech badań krótkoterminowych oraz badanie skuteczności zapobiegania nawrotom choroby) skuteczności nie wykazano.

Bulimia: W badaniach krótkoterminowych (poniżej 16 tygodni), u pacjentów ambulatoryjnych spełniających kryteria DSM-III-R bulimii, fluoksetyna w dawce 60 mg/dzień okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo w zmniejszeniu napadów żarłoczości, prowokowania wymiotów i wykonywania czynności oczyszczających. Jednakże w odniesieniu do skuteczności długoterminowej nie można wyciągnąć żadnych wniosków.

Przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne: Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo z udziałem u pacjentek spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV dla przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (PMDD). Pacjentki włączano do badania, jeśli występujące u nich objawy były na tyle nasilone, aby niekorzystnie wpływać na funkcję społeczną i zawodową oraz relacje z innymi. Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne były wykluczone z udziału. W pierwszym badaniu, w którym przez 6 cykli w sposób ciągły podawano lek w dawce 20 mg na dobę poprawę zaobserwowano w parametrze skuteczności podstawowej (nerwowość, lęk i dysforia). W drugim badaniu, przy stosowanym przez 3 cykle dawkowaniu przerywanym w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni), poprawę zaobserwowano w parametrze skuteczności podstawowej (w skali Daily Record of Severity of Problems – codzienna ocena nasilenia zaburzeń). Jednak nie można wyciągnąć z tych badań ostatecznych wniosków na temat skuteczności i czasu trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Epizody dużej depresji: Badania kliniczne u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i powyżej zostały przeprowadzone w porównaniu z placebo. Wykazano, że fluoksetyna, w dawce 20 mg jest znacznie bardziej skuteczna niż placebo, w dwóch głównych krótkoterminowych badaniach, w których wyniki określano mierząc zmniejszenie liczby punktów w poprawionej skali oceny depresji wieku dziecięcego (ang. Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)) i w skali ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (ang. Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)). W obu badaniach, uczestniczący pacjenci spełniali kryteria umiarkowanej lub ciężkiej depresji (DSM-III lub DSM-IV) w trzech różnych ocenach wykonanych przez praktykujących psychiatrów dziecięcych. Skuteczność fluoksetyny w badaniach może zależeć od faktu, iż prowadzone były na

wyselekcjonowanej populacji pacjentów (osoby, u których objawy nie ustąpiły samoistnie w ciągu 3-5 tygodni, a depresja utrzymywała się w warunkach znacznego zainteresowania). Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w okresie dłuższym niż 9 tygodni. Zazwyczaj, skuteczność fluoksetyny była umiarkowana. Współczynnik odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowano jako 30% zmniejszenie wyniku CDRS-R) wykazał statystycznie istotną różnicę w jednym z dwóch głównych badań (58% w przypadku fluoksetyny w porównaniu z 32% w grupie placebo, $p = 0,013$ i 65% dla fluoksetyny w porównaniu z 54% w grupie placebo, $p = 0,093$). W tych dwóch badaniach średnia bezwzględna zmiana w CDR-R od poziomu wyjściowego do punktu końcowego wynosiła 20 dla fluoksetyny w porównaniu z 11 w grupie placebo, $p = 0,002$ i 22 dla fluoksetyny w porównaniu z 15 w grupie placebo, $p < 0,001$.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Fluoksetynę cechuje nieliniowy profil farmakokinetyczny z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiąganym zazwyczaj w 6 do 8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez polimorficzny enzym CYP2D6. Fluoksetyna jest metabolizowana głównie w wątrobie do aktywnego metabolitu (demetylofluoksetyna), przez demetylację.

Eliminacja

Okres półtrwania fluoksetyny wynosi 4 do 6 dni, a norfluoksetyny 4 do 16 dni. Te długie okresy półtrwania są odpowiedzialne za utrzymywanie się leku w organizmie przez 5-6 tygodni po odstawieniu leku. Eliminacja odbywa się głównie (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna przenika do mleka ludzkiego.

Szczególne populacje

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

Dzieci i młodzież:

Średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest około 2-krotnie większe niż obserwowane u dorosłych, a średnie stężenie norfluoksetyny jest 1,5-krotnie wyższe. Stężenie w osoczu w stanie równowagi jest zależne od masy ciała i jest większe u dzieci o mniejszej masie ciała (patrz punkt 4.2). Podobnie jak u osób dorosłych, po wielokrotnym podaniu dawek doustnych fluoksetyna i norfluoksetyna gromadzą się w organizmie; stężenia w stanie stacjonarnym uzyskiwano w ciągu 3-4 tygodni stosowania leku.

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

Niewydolność nerek: Po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub całkowitą (bezmocz) niewydolnością nerek, parametry kinetyczne nie uległy zmianie w porównaniu do zdrowych ochotników. Jednakże, po podaniu wielokrotnym, można zaobserwować zwiększenie stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma dowodów na działanie rakotwórcze lub mutagenne z badań *in vitro* z badań na zwierzętach.

Badania na dorosłych zwierzętach

W badaniach nad rozrodem szczurów dotyczących drugiego pokolenia, fluoksetyna nie powodowała negatywnego wpływu na kojarzenie bądź płodność szczurów, nie działała teratogennie i nie wpływała na wzrost, rozwój lub parametry rozrodcze 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 zaobserwowano zmniejszenie masy jąder i zaburzenia spermatogenezy. Jednakże, ten poziom dawki przekraczał maksymalną dawkę tolerowaną (ang. maximum tolerated dose - MTD), gdyż zaobserwowano znaczne oznaki toksyczności.

Badania na młodych osobnikach

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na młodych osobnikach szczurów CD, podawanie dawki chlorowodoru fluoksetyny wynoszącej 30 mg/kg mc./dobę w okresie poporodowym od 21 do 90 dnia spowodowało nieodwracalne zwyrodnienia i martwicę jąder, wakuolizację komórek nabłonka najądrzy, niedojrzałość i brak aktywności żeńskich narządów rozrodczych i zmniejszenie płodności. Opóźnienia dojrzewania płciowego występowały u osobników męskich (odpowiednio 10 i 30 mg/kg mc./dobę) i żeńskich (30 mg/kg mc./dobę). Znaczenie wyników tych badań u ludzi nie jest znane. U szczurów, którym podawano 30 mg/kg mc. stwierdzono także zmniejszenie długości kości udowej w porównaniu z grupą kontrolną, zwyrodnienie mięśni szkieletowych, martwicę i regenerację. Przy dawce 10 mg/kg mc./dobę, stężenia w osoczu osiągnęte u zwierząt osiągały około od 0,8 do 8,8 (fluoksetyna) i od 3,6 do 23,2 (norfluoksetyna) krotności stężeń, które zwykle obserwuje się u dzieci. Po dawce wynoszącej 3 mg/kg mc./dobę, stężenie leku w osoczu zwierząt wynosiło około 0,04 do 0,5 (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1 (norfluoksetyny) krotności stężeń, które zwykle osiąga się u dzieci.

Badania przeprowadzone na młodych osobnikach myszy wykazały, że zahamowanie aktywności transportera serotoniny zapobiega przyrostowi kości. To stwierdzenie wydaje się być poparte wynikami klinicznymi. Nie ustalono odwracalności tego zjawiska.

W innym badaniu przeprowadzonym na młodych osobnikach myszy (leczonych po urodzeniu między 4 do 21 dnia) wykazano, że zahamowanie aktywności transportera serotoniny ma długotrwały wpływ na zachowanie się myszy. Nie ma żadnych informacji dotyczących odwracalności tego zjawiska. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Oślonka kapsułki:

Wieczko:

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

Korpus:

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

Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fluoxetine Aurovitas kapsułki są dostępne w przezroczystym PVC/PVDC/Aluminium opakowaniu typu blister oraz w butelce z HDPE, z wkładką uszczelniającą oraz zakrętką z PP.

Blistry: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 98 kapsułek, twardych.

Butelka: 250 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas, Unipessoal, Lda.
Avenida do Forte, N° 3
Parque Suécia, Ed.IV, 2°
2794-038 Carnaxide
Portugalia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO