

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoksetyna EGIS, 10 mg, kapsułki, twarde

Fluoksetyna EGIS, 20 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg lub 20 mg fluoksetyny (*Fluoxetinum*) w postaci fluoksetyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda kapsułka produktu leczniczego Fluoksetyna EGIS 10 mg lub 20 mg zawiera 56,8 mg laktozy jednowodnej;

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Fluoksetyna EGIS, kapsułki, twarde, 10 mg

Żółte kapsułki (wielkość 3), z oznakowaniem EGIS 412 wydrukowanym na wieczku, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem.

Fluoksetyna EGIS, kapsułki, twarde, 20 mg

Zielone kapsułki (wielkość 3), wypełnione białym lub prawie białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Epizody dużej depresji.
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.
- Bulimia (żarłoczność psychiczna): fluoksetyna jest wskazana jako uzupełnienie psychoterapii w celu ograniczenia napadów żarłoczności i częstego prowokowania wymiotów.

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i powyżej

Umiarkowany do ciężkiego epizod dużej depresji, jeżeli depresja nie ustępuje po 4-6 sesjach psychoterapii. U dzieci i młodych osób z depresją o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego leczenie przeciwdepresyjne należy stosować tylko w połączeniu z jednoczesną psychoterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Epizody dużej depresji

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

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ang. OCD)

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecaną dawką jest 20 mg na dobę. U niektórych pacjentów, jeżeli po dwóch tygodniach odpowiedź na 20 mg jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć stopniowo do dawki maksymalnej 60 mg, choć po większych dawkach może wystąpić zwiększona częstość działań niepożądanych.

Jeżeli nie obserwuje się poprawy w ciągu 10 tygodni, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną. W wypadku korzystnej odpowiedzi terapeutycznej, leczenie można kontynuować w dawce dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Mimo braku systematycznych badań pozwalających odpowiedzieć na pytanie, jak długo należy prowadzić leczenie fluoksetyną, ze względu na przewlekły charakter zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych uzasadniona wydaje się kontynuacja leczenia ponad 10 tygodni. Dostosowanie dawki należy przeprowadzać ostrożnie, indywidualnie u każdego pacjenta, starając się utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia. Niektórzy lekarze zalecają równoczesne stosowanie psychoterapii behawioralnej u pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie farmakologiczne.

Długotrwała skuteczność (ponad 24 tygodnie) nie została udowodniona w przypadku OCD.

Bulimia: dorośli i osoby w podeszłym wieku - zalecana dawka wynosi 60 mg/dobę. Nie wykazano długotrwałej skuteczności (powyżej 3 miesięcy) w leczeniu żarłoczności psychicznej.

Wszystkie wskazania

Zalecana dawka może być zwiększona lub zmniejszona. Nie oceniano systematycznie dawek powyżej 80 mg/dobę.

Dzieci i młodzież

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

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem specjalisty, on też powinien je monitorować. Dawka początkowa wynosi 10 mg. Dawkę należy dostosowywać ostrożnie, indywidualnie u każdego pacjenta, starając się utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę.

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooxydazy (np. iproniazyd) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Stosowanie 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 roku życia

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

W 19-tygodniowym badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie przyrostu wzrostu i masy ciała u dzieci i młodzieży 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 opisywano występowanie manii i hipomanii (patrz punkt 4.8). Z tego względu zaleca się regularne monitorowanie w celu wykrycia objawów manii i hipomanii. Należy przerwać stosowanie fluoksetyny, jeśli pacjent wchodzi w fazę maniakalną.

Ważne, aby lekarz przepisujący fluoksetynę dokładnie omówił z dzieckiem/młodą osobą i rodzicami ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, autoagresji i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku lub więcej tygodni leczenia, pacjentów należy ściśle monitorować do czasu uzyskania remisji. Z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może wzrastać we wczesnych etapach powrotu do zdrowia. .

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest fluoksetyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Dodatkowo, zaburzenia te mogą współistnieć z dużą depresją. Dlatego lecząc pacjentów z dużą depresją należy zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Wiadomo, że u pacjentów z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie oraz u pacjentów z nasilonymi wyobrażeniami dotyczącymi samobójstwa przed rozpoczęciem leczenia, ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych jest większe i należy ich ściśle monitorować w czasie leczenia. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem przeciwdepresyjnych substancji czynnych 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 początkowej fazy leczenia i w razie zmiany dawki wskazane jest ściśle monitorowanie pacjentów, szczególnie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

Fluoksetyna powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stanami chorobowymi, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, wydłużenie odstępu QT występujące w rodzinie, inne stany kliniczne predysponujące do arytmii (np. hipokalemia i hipomagnezemia, rzadkoskurcz, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca) oraz zwiększoną ekspozycją na działanie fluoksetyny (np. wynikającą z zaburzeń czynności wątroby) lub jednocześnie stosujących produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT i (lub) *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

W przypadku pacjentów ze stabilną chorobą serca należy przed rozpoczęciem leczenia rozważyć

analizę badań EKG.

W razie wystąpienia objawów arytmii w trakcie leczenia fluoksetyną należy przerwać podawanie leku i wykonać badanie EKG.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)

Opisywano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Objawy u tych pacjentów były podobne do objawów zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji leku z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.

Dlatego też stosowanie fluoksetyny w połączeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ponieważ efekt działania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO utrzymuje się przez 2 tygodnie, leczenie fluoksetyną można rozpocząć po upływie 2 tygodni od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO. Podobnie, powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni po odstawieniu fluoksetyny a przed rozpoczęciem stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO.

Zespół serotoninowy lub incydenty podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego

W rzadkich wypadkach opisywano rozwój zespołu serotoninowego lub złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, szczególnie podawaną z innymi lekami serotonergicznymi (między innymi L-tryptofanem) i (lub) lekami neuroleptycznymi (patrz punkt 4.5). Ponieważ zespoły te mogą prowadzić do zagrażających życiu stanów, należy przerwać leczenie fluoksetyną, jeśli wystąpią objawy, takie jak: 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, i zastosować wspomagające leczenie objawowe.

Mania

Leki przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią/hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy odstawić fluoksetynę u każdego pacjenta, u którego zaczyna się faza manii.

Krwawienia

Zgłaszano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry, takie jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Podczas leczenia fluoksetyną niezbyt często opisywano wybroczyny. Rzadko opisywano inne objawy krwotoczne (np. krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego lub inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych). Szczególna ostrożność wskazana jest u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, którzy stosują jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe, substancje czynne wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe neuroleptyki, takie jak klozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Drgawki

Drgawki są potencjalnym działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, u pacjentów, u których występowały drgawki leczenie fluoksetyną należy rozpocząć ostrożnie. Lek należy odstawić, jeżeli u pacjenta wystąpią drgawki lub zwiększy się ich częstość. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z

niestabilnymi drgawkami/padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy ściśle monitorować (patrz punkt 4.5).

Terapia elektrowstrząsami

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

Tamoksyfen

Fluoksetyna jest silnym inhibitorem CYP2D6 i może obniżać stężenie endoksyfenu, jednego z głównych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Z tego powodu, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania fluoksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Akatyzja/niepokój psychomotoryczny

Stosowanie fluoksetyny było związane z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem i koniecznością ruchu, często z towarzyszącą niezdolnością do spokojnego siedzenia lub stania. Jest to najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Cukrzyca

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

Czynność wątroby/nerek

Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę 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 lub norfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną o prawidłowej czynności nerek.

Wysypka i reakcje alergiczne

Opisywano wysypkę, reakcje anafilaktoidalne i postępujące reakcje ogólnoustrojowe, czasami ciężkie (dotyczące skóry, nerek, wątroby i płuc). Po pojawieniu się wysypki lub innych objawów alergicznych, dla których nie można ustalić innej etiologii, fluoksetynę należy odstawić.

Zmniejszenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących fluoksetynę może wystąpić zmniejszenie masy ciała, lecz jest ono zazwyczaj proporcjonalne do masy ciała przed leczeniem.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia lekami z grupy SSRI

Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia są częste, szczególnie gdy odstawienie jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po zakończeniu leczenia występowały u około 60% pacjentów zarówno w grupie fluoksetyny, jak i w grupie placebo. Z tych zdarzeń niepożądanych 17% w grupie leczonej fluoksetyną oraz 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki leku oraz tempa zmniejszania dawki. Najczęściej obserwowane objawy to zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), astenia, pobudzenie i lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia oraz bóle głowy. Na ogół objawy są łagodne lub umiarkowane, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych paru dni po przerwaniu leczenia. Zwykle

objawy te są samoograniczające i ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów utrzymują się dłużej (przez 2-3 miesiące). Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie fluoksetyny przez okres co najmniej 2 tygodni, w zależności od potrzeby pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny”, punkt 4.2).

Rozszerzenie źrenic

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic związanego z leczeniem fluoksetyną; z tego powodu należy zachować ostrożność przy przepisywaniu fluoksetyny pacjentom z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym oraz zagrożonych ostrą jaskrą o wąskim kącie przesączenia.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI.

Fluoksetyna EGIS zawiera 56,8 mg laktozy jednowodnej w każdej kapsułce. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania: rozważając możliwe interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi (np. w wypadku zamiany fluoksetyny na inny lek przeciwdepresyjny), należy brać pod uwagę długi okres półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Połączenia przeciwwskazane

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd):

Opisywano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Objawy u tych pacjentów były podobne do objawów zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji leku z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.

Dlatego też stosowanie fluoksetyny w połączeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ponieważ efekt działania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO utrzymuje się przez 2 tygodnie, leczenie fluoksetyną można rozpocząć po upływie 2 tygodni 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 podczas stosowania metoprololu, m.in. nadmiernej bradykardii, może zostać zwiększone z powodu zahamowania jego metabolizmu przez fluoksetynę (patrz punkt 4.3).

Połączenia niezalecane

Tamoksyfen:

W literaturze opisano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia jednego z bardziej czynnych form tamoksyfenu, tj.

endoksyfenu, w osoczu. W niektórych badaniach obserwowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Ponieważ nie można wykluczyć ograniczonego działania tamoksyfenu, nie należy stosować go jednocześnie z potencjalnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym fluoksetyna), jeśli to możliwe (patrz punkt 4.4).

Alkohol:

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

Inhibitory monoaminoooksydazy 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:

Obserwowano zmiany stężenia fenytoiny we krwi w wypadku skojarzonego leczenia z fluoksetyną. Niekiedy występowały kliniczne objawy toksyczności. Wskazane jest ostrożne zwiększanie dawki leku stosowanego w leczeniu skojarzonym i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

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

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

Wydłużenie odstępu QT:

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

Leki wpływające na krzepnięcie krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe niezależnie od ich mechanizmu działania, leki przeciwplytkowe, w tym kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne): Łączne stosowanie z fluoksetyną zwiększa ryzyko krwawień. Zalecane jest monitorowanie stanu pacjentów, a w przypadku osób stosujących łącznie fluoksetynę i doustne leki przeciwzakrzepowe częstsze kontrolowanie współczynnika czasu protrombinowego (INR). Należy rozważyć 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 osłabienia działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny u pacjentów

stosujących jednocześnie cyproheptadynę.

Leki powodujące hiponatremię:

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

Leki obniżające próg drgawkowy:

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

Inne substancje czynne metabolizowane przez enzym CYP2D6:

Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, dlatego też jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez ten 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 i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i rysperydonem. Stosowanie tych leków z fluoksetyną należy rozpoczynać od najmniejszych dawek lub dawki wcześniej stosowane odpowiednio zmniejszyć. Podobnie należy postąpić, jeżeli pacjent przyjmował fluoksetynę w ciągu poprzednich 5 tygodni.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Niektóre badania epidemiologiczne wskazują na zwiększenie ryzyka wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego, związane ze stosowaniem fluoksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm ich powstawania jest nieznan. Ogólnie dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego spowodowaną narażeniem na działanie fluoksetyny stosowanej przez matkę w czasie ciąży wynosi 2/100, w porównaniu do spodziewanego wskaźnika występowania tego rodzaju wad rozwojowych w populacji ogólnej wynoszącego około 1/100 niemowląt.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN, ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Fluoksetyna nie powinna być stosowana w czasie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fluoksetyną i usprawiedliwia podjęcie ryzyka dla płodu. Należy unikać nagłego zaprzestania terapii w czasie ciąży (patrz punkt 4.2). Jeżeli fluoksetyna jest stosowana w okresie ciąży, należy zachować ostrożność, zwłaszcza w końcowym okresie ciąży lub bezpośrednio przed porodem, ze względu na inne działania opisywane u noworodków (takie jak drażliwość, drżenie, zmniejszenie napięcia mięśni, uporczywy płacz, zaburzenia ssania i snu). Opisane objawy mogą wskazywać albo na działania serotonergiczne lub zespół odstawienia. Czas, jaki upływa do momentu pojawienia się tych objawów oraz czas ich trwania mogą być związane z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4 do 6 dni) i jej czynnego metabolitu norfluoksetyny (4 do 16 dni).

Karmienie piersią

Wiadomo, że fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna przenikają do mleka kobiecego. Opisywano działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią. Jeżeli lekarz uzna leczenie fluoksetyną za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jeśli jednak zdecydowano o kontynuacji karmienia piersią, lekarz powinien przepisać najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność

Badania 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. Do tej pory nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fluoksetyna EGIS nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Wprawdzie wykazano, że fluoksetyna nie wpływa na sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, ale wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność oceny lub wyuczone umiejętności. Pacjentom należy poradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn do czasu uzyskania wystarczającej pewności, że produkt leczniczy nie wpływa na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących fluoksetynę były bóle głowy, nudności, bezsenność, zmęczenie i biegunka. Nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych mogą zmniejszać się w trakcie leczenia i na ogół nie prowadzą do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u dorosłych i dzieci podczas leczenia fluoksetyną. Niektóre działania niepożądane występują podobnie często jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny

Podaną częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie danych uzyskanych podczas badań klinicznych u dorosłych (n = 9297) lub spontanicznych zgłoszeń.

Szacunkowe częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$).

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

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
			Małopłytkowość Neutropenia Leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
			Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			
			Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			

	Zmniejszony apetyt ¹		Hiponatremia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			
Bezsenność ²	Lęk Nerwowość Niepokój ruchowy Napięcie Zmniejszenie libido ³ Zaburzenia snu Nietypowe sny ⁴	Depersonalizacja Podwyższony nastrój Euforia Nieprawidłowe myślenie Zaburzenia orgazmu ⁵ Bruksizm Myśli i zachowania samobójcze ⁶	Hipomania Mania Omamy Pobudzenie Napady paniki Splątanie Jąkanie się Agresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Bóle głowy	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Letarg Senność ⁷ Drżenie	Nadaktywność psychoruchowa Dyskineza Ataksja Zaburzenia równowagi Drgawki kloniczne mięśni Zaburzenia pamięci	Drgawki Zespół pobudzenia ruchowego-aktywności Zespół serotoninowy Zespół policzkowo-językowy
<i>Zaburzenia oka</i>			
	Zamazane widzenie	Rozszerzenie źrenic	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			
		Szumy uszne	
<i>Zaburzenia serca</i>			
	Kołatanie serca Wydłużenie odcinka QT w obrazie EKG (QTcF \geq 450 ms) ⁸		Arytmia komorowa w tym <i>Torsade de pointes</i>
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
	Nagłe zaczerwienienie skóry ⁹	Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie naczyń Rozszerzenie naczyń
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
	Ziewanie	Duszność Krwawienie z nosa	Zapalenie gardła Zdarzenia płucne (w tym procesy zapalne o zróżnicowanej histopatologii i (lub) zwłóknienie) ¹⁰
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Biegunka Nudności	Wymioty Niestrawność Suchość w ustach	Utrudnione połykanie Krwawienia z przewodu pokarmowego ¹¹	Ból w przełyku
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
	Wysypka ¹² Pokrzywka Świąd Nadmierne	Łysienie Zwiększona podatność na siniaczenie Zimny pot	Obrzęk naczynio-ruchowy Wybroczyny Nadwrażliwość na

	pocenie się		światło Plamica Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa- Johnsona Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (Zespół Lyella)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
	Ból stawów	Tiki mięśniowe	Bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
	Częste oddawanie moczu ¹³	Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu Zaburzenia w oddawaniu moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
	Krwawienia z dróg rodnych ¹⁴ Zaburzenia wzrodu Zaburzenia wytrysku ¹⁵	Zaburzenia seksualne	Mlekotok Hiperprolaktynemia Priapizm
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
Zmęczenie ¹⁵	Uczucie rozchwiania Dreszcze	Złe samopoczucie Nietypowe samopoczucie Uczucie zimna Uczucie gorąca	Krwawienia ze skóry lub błon śluzowych
<i>Badania diagnostyczne</i>			
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Wzrost stężenia gammaglutamylotransfe razy	

¹W tym jadłowstręt

² W tym budzenie się wcześniej rano, początkowa bezsenność, bezsenność śródnocna

³ W tym utrata libido

⁴ W tym koszmary senne

⁵ W tym brak orgazmu

⁶ W tym samobójstwo, depresje samobójcze, zamierzone samookaleczenie, myśli o samookaleczeniu, zachowania samobójcze, próby samobójcze, chorobliwe myśli, zachowania dążące do samookaleczenia. Objawy te mogą być wywołane leczoną chorobą

⁷ W tym nadmierna senność, uspokojenie

⁸ Na podstawie pomiarów EKG w badaniach klinicznych

⁹ W tym uderzenia gorąca

¹⁰ W tym niedodma, choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc

¹¹ W tym częstsze krwawienie dziąseł, krwawe wymioty, świeża krew w kale, krwawienie z odbytu, krwawe biegunki, smołowate stolce i wrzody krwawienne

¹² Rumień, wysypka złuszcząca, potówka czerwona, wysypka, wysypka rumieniowa, zapalenie mieszków włosowych, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa,

wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa, pępkowy rumień przekrwienny

¹³ W tym wielomocz

¹⁴ Krwawienie z szyjki macicy, zaburzenia czynności macicy, krwawienie z macicy, krwawienie z narządów rodnych, nieregularne obfite krwawienie miesięczkowe, krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, nadmiernie częste miesięczkowanie, krwawienie pomenopauzalne, krwawienie z pochwy

¹⁵ W tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku, przedwczesny wytrysk, opóźniony wytrysk, wytrysk wsteczny

¹⁶ W tym osłabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych w czasie leczenia fluoksetyną lub wkrótce po zaprzestaniu leczenia (patrz również punkt 4.4)

Złamania kości

Badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) i TLPD (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Mechanizm powstawania takiego ryzyka jest nieznan.

Objawy odstawienia obserwowane po odstawieniu fluoksetyny

Odstawienie fluoksetyny często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), osłabienie, pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Na ogół objawy te są łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej (patrz punkt 4.4.). Dlatego też, gdy stosowanie fluoksetyny nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 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 na 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 (opisywanymi zdarzeniami były: gniew, rozdrażnienie, agresja, pobudzenie, zespół aktywacji), reakcje maniakalne, w tym mania i hipomania (u tych pacjentów nie opisywano poprzednich epizodów) i 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 fluoksetyny (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych u dzieci leczenie fluoksetyną było 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 zazwyczaj mają łagodny przebieg. Objawy przedawkowania obejmowały nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowych arytmii (obejmujących rytm węzłowy i arytmie komorowe) i zmian EKG wykazujących wydłużenie QTc do zatrzymania akcji serca (w tym bardzo rzadkie przypadki *Torsade de Pointes*), zaburzenia czynności płuc i objawy zaburzeń czynności OUN wahające się od stanu pobudzenia do śpiączki. Zgony spowodowane przedawkowaniem fluoksetyny były bardzo rzadkie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Zalecane jest monitorowanie pracy serca i oznak życiowych oraz ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Nie jest znane specyficzne 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 brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. W przypadku pacjentów, którzy zażyli nadmierną ilość trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego i którzy stosowali równocześnie lub niedawno zakończyli stosowanie fluoksetyny, może zachodzić konieczność przedłużenia okresu ścisłej obserwacji lekarskiej.

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 i na tym prawdopodobnie polega mechanizm jej działania farmakologicznego. Fluoksetyna praktycznie nie ma powinowactwa do innych receptorów, takich jak α_1 -, α_2 receptorów β -adrenergicznych, serotonergicznych, dopaminergicznych, histaminergicznych ani GABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: w krótkotrwałych badaniach (poniżej 24 tygodni) wykazano, że fluoksetyna jest znacząco skuteczniejsza niż placebo. Obserwowano efekt kliniczny już dla dawki 20 mg/dobę, a większe dawki (40 lub 60 mg/dzień) powodowały większy odsetek odpowiedzi. W długotrwałych badaniach (trzy rozszerzenia badań krótkotrwałych i badanie dotyczące zapobieganiu nawrotowi) nie wykazano skuteczności.

Bulimia: w krótkotrwałych badaniach (poniżej 16 tygodni) u pacjentów ambulatoryjnych spełniających kryteria bulimii według DSM-III-R wykazano, że fluoksetyna w dawce 60 mg/dobę jest znacznie bardziej skuteczna niż placebo w ograniczaniu objadania się i zwracania spożytych pokarmów. Nie można jednak wyciągnąć wniosków odnośnie długotrwałej skuteczności.

Przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne : dwa badania kontrolowane placebo przeprowadzono u pacjentek spełniających kryteria diagnostyczne przedmiesiączkowych zaburzeń nastroju (ang. PMDD) według DSM-IV. Pacjentki włączano do badania, jeżeli występujące u nich objawy były na tyle nasilone, by zaburzać funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz związki z innymi ludźmi. Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne zostały wykluczone z udziału. W pierwszym badaniu, w którym przez 6 cykli w sposób ciągły podawano lek w dawce 20 mg na dobę, zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (drażliwość, lęk i dysforia). W drugim badaniu, w którym przez 3 cykle stosowano dawkowanie przerywane w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni), zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (wynik w skali *Daily Record of Severity of Problems* - codzienna ocena nasilenia zaburzeń). Na podstawie tych badań nie można jednak wyciągać definitywnych wniosków na temat skuteczności 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 kluczowych wykazano istotnie większą skuteczność działania fluoksetyny w dawce 20 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmniejszenia całkowitej liczby punktów w poprawionej skali oceny depresji wieku dziecięcego (*Childhood Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) oraz w skali ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (*Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I). Uczestniczący w obydwu badaniach pacjenci w ocenie doświadczonych psychiatrów dziecięcych spełniali kryteria DSM-III lub DSM-IV dla dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego podczas trzech różnych ocen. Skuteczność działania fluoksetyny w badaniach może zależeć od udziału wybranej populacji pacjentów (osoby, u których objawy nie ustąpiły samoistnie w ciągu 3-5 tygodni, a depresja utrzymywała się w warunkach znacznego zainteresowania). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fluoksetyny w okresie dłuższym niż 9 tygodni są ograniczone. Zwykle skuteczność działania fluoksetyny była niewielka. W jednym z dwóch 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): Po 19 tygodniach leczenia pacjenci pediatryczni leczeni fluoksetyną w badaniu klinicznym byli średnio niżsi o 1,1 cm ($p=0,004$) i ważyli o 1,1 kg mniej ($p=0,008$) 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 wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność.

Dystrybucja: fluoksetyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 95%) i jest w znacznym stopniu dystrybuowana (objętość dystrybucji: 20-40 l/kg). Stężenia w osoczu w fazie stacjonarnej są osiąganiane po kilku tygodniach stosowania. Stężenia w fazie stacjonarnej po długotrwałym stosowaniu są zbliżone do stężeń obserwowanych po 4 do 5 tygodniach leczenia.

Metabolizm: fluoksetyna wykazuje nieliniowy profil farmakokinetyczny z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu na ogół jest osiąganiane w 6 do 8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę do aktywnego metabolitu norfluoksetyny (demetylofluoksetyny) przez demetylację.

Eliminacja: okres półtrwania fluoksetyny w fazie eliminacji wynosi od 4 do 6 dni, a norfluoksetyny od 4 do 16 dni. Długie okresy półtrwania są odpowiedzialne za utrzymywanie się leku w organizmie przez 5 do 6 tygodni po przerwaniu leczenia. Wydalanie odbywa się przede wszystkim (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna przenika do mleka kobiecego.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku: parametry kinetyczne nie są zmienione u zdrowych pacjentów, w porównaniu z młodszymi osobami.

Dzieci i młodzież: średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest około dwukrotnie większe niż u młodzieży, a średnie stężenie norfluoksetyny - półtora raza większe. Stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym zależą od masy ciała i są większe u dzieci z mniejszą masą ciała (patrz punkt 4.2). Podobnie jak u dorosłych, fluoksetyna i norfluoksetyna są intensywnie kumulowane po wielokrotnym podaniu doustnym. Stężenia w stanie stacjonarnym osiąganiane po 3 - 4 tygodniach codziennego podawania.

Zaburzenia czynności wątroby: w przypadku niewydolności wątroby (marskość alkoholowa), okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny są wydłużone odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy wziąć od uwagę mniejsze dawki lub rzadsze dawkowanie.

Zaburzenia czynności nerek: po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny pacjentom z łagodną, umiarkowaną lub całkowitą (bezmocz) niewydolnością nerek, parametry kinetyczne nie zmieniały się w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednakże po wielokrotnym podawaniu obserwowano wzrost wartości plateau stężeń w osoczu fazy stacjonarnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* i w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania rakotwórczego ani mutagennego.

Badania na dorosłych zwierzętach

W badaniach nad rozrodem szczurów dotyczących drugiego pokolenia, fluoksetyna nie wykazywała niekorzystnego wpływu na kojarzenie ani na płodność szczurów, nie działała teratogenicznie 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 m.c., wykazano spadek masy jąder i zaburzenia spermatogenezy (hipospermatogeneza). Jednakże ten poziom dawki przekraczał maksymalną dawkę tolerowaną (MTD), gdyż wystąpiły znaczące oznaki toksyczności.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach toksykologicznych na młodych szczurach CD, podawanie 30 mg/kg/dobę chlorowodoru fluoksetyny w 21 do 90 dni po urodzeniu powodowało nieodwracalną degenerację i martwicę jąder, wakuolizację nabłonka najądrzy, niedojrzałość i brak aktywności dróg rodnych samic oraz zmniejszoną płodność. Opóźnienia dojrzałości płciowej występowały u samców (10 i 30 mg/kg/dobę) i samic (30 mg/kg/dobę). Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane. Szczury, którym podawano 30 mg/kg, wykazywały także zmniejszoną długość kości udowej w porównaniu z kontrolą 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 raza (norfluoksetyna).

Badania na młodych myszach wskazują, że zahamowanie przenośnika serotoniny zapobiega przyrostowi kości. Fakt ten potwierdzają dane kliniczne. Nie ustalono odwracalności tego efektu.

Inne badanie na młodych myszach (przyjmujących fluoksetynę od 4 do 21 dnia po urodzeniu) wykazało, że zahamowanie przenośnika serotoniny wpływa długotrwale na zachowanie myszy. Brak informacji, czy ten efekt jest przemijający. Znaczenie kliniczne tego nie zostało ustalone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fluoksetyna EGIS, 10 mg, kapsułki, twarde

Magnezu stearynian
Skrobia żelowana
Laktoza jednowodna

Skład osłonki kapsułki

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

Fluoksetyna EGIS, 20 mg, kapsułki, twarde

Magnezu stearynian
Skrobia żelowana
Laktoza jednowodna

Skład osłonki kapsułki

Indygotyna (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku

14 kapsułek

28 kapsułek

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38
Węgry

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

Fluoksetyna EGIS 10 mg, kapsułki twarde: pozwolenie nr 16702

Fluoksetyna EGIS 20 mg, kapsułki twarde: pozwolenie nr 16703

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5.03.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.07.2019