

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIOXETIN, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 20 mg fluoksetyny (w postaci chlorowodoru fluoksetyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, obustronnie płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy w zakresie 5,8 - 6,2 mm. Bez plam, skaz i pęknięć, o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Epizody dużej depresji.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Bulimia (żarłoczność psychiczna): Stosowanie produktu Bioxetin jest wskazane jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji:

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

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne:

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Chociaż w przypadku stosowania leku w większych dawkach możliwość wystąpienia działań niepożądanych jest większa – w przypadku pacjentów, u których po dwóch tygodniach terapii nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 20 mg, dawkę można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 60 mg na dobę.

Jeśli w ciągu 10 tygodni nie nastąpi poprawa stanu chorego, należy ponownie rozważyć zasadność leczenia fluoksetyną. Jeśli uzyskano dobrą odpowiedź na zastosowanie leku można kontynuować leczenie dostosowując dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta. Chociaż brak jest systematycznych badań, których wyniki dałyby odpowiedź na pytanie, jak długo należy kontynuować leczenie

fluoksetyną, to, ponieważ zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne mają charakter przewlekły, uzasadnione jest rozważenie stosowania leku przez okres dłuższy niż 10 tygodni w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie. Dawkowanie należy zmieniać ostrożnie, w sposób indywidualny dla każdego pacjenta tak, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Okresowo należy oceniać konieczność dalszego leczenia. Niektórzy specjaliści zalecają jednoczesną psychoterapię behawioralną u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie farmakologiczne.

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby: Mniejszą dawkę lub większe odstępy w przyjmowaniu kolejnych dawek (np. 20 mg co drugi dzień) należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2) lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wykazywać interakcje z produktem Bioxetin (patrz punkt 4.5).

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

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie fluoksetyny z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (np.: iproniazyd) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie fluoksetyny i metoprololu, stosowanego w niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

W badaniach klinicznych częściej obserwowano występowanie zachowań samobójczych (próby i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) u dzieci i młodzieży przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu z grupą placebo. Produkt leczniczy Bioxetin może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat w leczeniu epizodów depresji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, ale nie należy go stosować w innych wskazaniach. Jeśli, w oparciu o potrzebę kliniczną, zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, dostępne dane dotyczące długotrwałego wpływu na bezpieczeństwo stosowania fluoksetyny u dzieci i młodzieży, w tym wzrost, dojrzewanie płciowe oraz rozwój poznawczy, emocjonalny i rozwój zachowania są ograniczone (patrz punkt 5.3).

W trwającym 19 tygodni badaniu klinicznym zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu u dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną (patrz punkt 5.1). Nie ustalono, czy lek wpływa na osiągnięcie prawidłowego wzrostu w wieku dorosłym. Nie można wykluczyć prawdopodobieństwa opóźnienia dojrzewania płciowego (patrz punkt 4.8 i 5.3). Należy zatem monitorować rozwój dziecka w zakresie wzrostu i dojrzewania płciowego (wzrost, masa ciała i stadium rozwoju płciowego wg Tannera) w trakcie leczenia fluoksetyną i po jego zakończeniu. W przypadku stwierdzenia opóźnienia rozwoju należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

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

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

Wysypka i reakcje alergiczne

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

Drgawki

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia drgawek. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia drgawek lub zwiększenia częstości ich występowania. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi napadami padaczkowymi. Pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być objęci ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.5).

Terapia elektrowstrząsowa

Zgłaszano występowanie rzadkich przypadków przedłużających się napadów drgawkowych u pacjentów leczonych fluoksetyną, u których zastosowano elektrowstrząsy. Z tego powodu zaleca się ostrożność w tej grupie pacjentów.

Mania

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

Czynność wątroby lub nerek

Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie mniejszych dawek np. podając lek co drugi dzień. W przypadku stosowania fluoksetyny w dawce wynoszącej 20 mg na dobę przez 2 miesiące u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, GFR <10 ml/min.) wymagających dializy, nie wykazano żadnych różnic w zakresie stężenia fluoksetyny

czy norfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Tamoksyfen

Fluoksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może prowadzić do zmniejszenia stężeń endoksyfenu, jednego z najważniejszych aktywnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego, o ile to możliwe, należy unikać stosowania fluoksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowej, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, wydłużonym odstępem QT w wywiadzie rodzinnym lub innym stanem klinicznym, predysponującym do arytmii (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca), lub zwiększoną ekspozycją na fluoksetynę (np. zaburzenia czynności wątroby).

Jeśli leczeniu poddawani są pacjenci ze stabilną chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić wynik badania EKG.

Jeśli podczas leczenia fluoksetyną wystąpią objawy arytmii serca, należy przerwać leczenie oraz wykonać badanie EKG.

Zmniejszenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących fluoksetynę może dojść do zmniejszenia masy ciała, jednak jest to zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała.

Cukrzyca

U pacjentów chorych na cukrzycę leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) mogą zmieniać stężenie glukozy we krwi. Podczas leczenia fluoksetyną może wystąpić hipoglikemia, a po odstawieniu fluoksetyny może dojść do hiperglikemii. Z tego powodu może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt leczniczy Bioxetin, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby,

wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktyzja lub niepokój psychoruchowy

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia lekami z grupy SSRI

Objawy odstawienia występują często po przerwaniu leczenia, zwłaszcza gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane występowały po przerwaniu leczenia u około 60% pacjentów w grupie stosującej fluoksetynę oraz w grupie placebo. 17% tych działań niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także tempo zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), osłabienie (astenia), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w okresie 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 lub więcej miesięcy). Dlatego w przypadku zakończenia leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Bioxetin przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, zależnie od potrzeb pacjenta (patrz podpunkt „Objawy odstawienia po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Bioxetin”, punkt 4.2).

Krwawienie

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

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

Rozszerzenie źrenic

Odnotowano przypadki rozszerzenia źrenic związanego ze stosowaniem fluoksetyny. Należy zachować ostrożność, przepisując fluoksetynę pacjentom z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub pacjentom z grupy ryzyka ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach zgłaszano rozwój zespołu serotoninowego lub incydentów podobnych do złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, zwłaszcza gdy lek był stosowany jednocześnie z innymi produktami o działaniu serotoninergicznym (między innymi L-tryptofanem) i (lub) neuroleptykami oraz buprenorfiną (patrz punkt 4.5). Ze względu na to, że zespoły te mogą wywołać objawy potencjalnie zagrażające życiu, należy przerwać leczenie fluoksetyną w razie pojawienia się grupy objawów (takich jak: hipertermia, sztywność, drgawki kloniczne mięśni, chwiejność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych,

zmiany świadomości ze splątaniem włącznie, drażliwość, skrajne pobudzenie prowadzące do delirium i śpiączki) oraz zastosować wspomagające leczenie objawowe.

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (np.: iproniazyd)

Ciężkie, niekiedy prowadzące do zgonu, działania niepożądane odnotowano u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) oraz nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (inhibitory monoaminooksydazy). Odnotowano również przypadki przypominające objawy zespołu serotoninowego (które mogą wykazywać podobieństwo i być rozpoznane jako złośliwy zespół neuroleptyczny). W takich przypadkach korzystne może być podanie cyproheptadyny lub dantrolenu. W wyniku interakcji z inhibitorami MAO mogą wystąpić: hipertermia, sztywność, drgawki kloniczne mięśni, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych, zmiany świadomości ze splątaniem włącznie, drażliwość i skrajne pobudzenie prowadzące do delirium i śpiączki.

Z tego powodu jednoczesne stosowanie fluoksetyny i nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Leczenie fluoksetyną można rozpocząć nie wcześniej niż 2 tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO, ze względu na trwały efekt ich działania – do dwóch tygodni. Należy zachować przynajmniej 5-tygodniową przerwę po odstawieniu fluoksetyny, a przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO.

Zaburzenia seksualne

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) mogą powodować objawy zaburzeń seksualnych. Istnieją doniesienia o długotrwałych zaburzeniach seksualnych, w których objawy utrzymują się pomimo przerwania stosowania SSRI/SNRI.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania: Biorąc pod uwagę interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z innymi lekami (np. w przypadku przestawienia pacjentów z fluoksetyny na inne leki przeciwdepresyjne) należy pamiętać o długich okresach półtrwania w fazie eliminacji fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Przeciwwskazane skojarzenia

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (np.: iproniazyd): Ciężkie, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu działania niepożądane odnotowano u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) oraz nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (inhibitory monoaminooksydazy). Odnotowano również przypadki przypominające objawy zespołu serotoninowego (które mogą wykazywać podobieństwo i być rozpoznane jako złośliwy zespół neuroleptyczny). W takich przypadkach korzystne może być podanie cyproheptadyny lub dantrolenu. W wyniku interakcji z inhibitorami MAO mogą wystąpić: hipertermia, sztywność, drgawki kloniczne mięśni, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych, zmiany świadomości ze splątaniem włącznie, drażliwość i skrajne pobudzenie prowadzące do delirium i śpiączki.

Z tego powodu jednoczesne stosowanie fluoksetyny i nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Leczenie fluoksetyną można rozpocząć nie wcześniej niż 2 tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO, ze względu na trwały efekt ich działania – do dwóch tygodni. Należy zachować przynajmniej 5-tygodniową przerwę po odstawieniu fluoksetyny, przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO.

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

Niezalecane skojarzenia

Tamoksyfen: W literaturze opisywano interakcje farmakokinetyczne między inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, powodujące spadek stężenia w osoczu, o 65-75% jednej z bardziej aktywnych postaci tamoksyfenu, czyli endoksyfenu. W niektórych badaniach zgłaszano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu stosowanego jednocześnie z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI. Ponieważ nie można wykluczyć osłabienia działania tamoksyfenu, jeżeli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania tamoksyfenu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (włączając fluoksetynę) (patrz punkt 4.4).

Alkohol: W badaniach nie wykazano, aby fluoksetyna nasilała działanie lub zwiększała stężenie alkoholu we krwi. Nie zaleca się jednak spożywania alkoholu podczas stosowania leków z grupy SSRI.

Leki z grupy inhibitorów MAOI-A w tym moklobemid, linezolid oraz chlorek metylotioninowy (błękit metylenowy): Stosowanie z fluoksetyną zwiększa ryzyko zespołu serotoninowego, obejmującego biegunkę, tachykardię, pocenie, drżenie, splątanie lub śpiączkę. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych substancji czynnych z fluoksetyną, należy podjąć ścisłą obserwację kliniczną pacjenta, a jednoczesne stosowanie tych środków należy rozpocząć od najmniejszych zalecanych dawek (patrz punkt 4.4).

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

Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności podczas stosowania

Fenytoina: Podczas leczenia skojarzonego z fluoksetyną zaobserwowano zmiany stężeń leku we krwi. W pewnych przypadkach występowały kliniczne objawy działań toksycznych. Należy zwrócić uwagę na monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i rozważyć zastosowanie zachowawczych schematów dawkowania przy jednoczesnym stosowaniu z fluoksetyną.

Leki serotoninergiczne (lit, opioidy (tramadol, buprenorfina), tryptany, tryptofan, selegilina (leki z grupy MAOI-B), ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)): Zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego o łagodnym nasileniu, podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z lekami wykazującymi również działanie serotoninergiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny z tymi lekami należy zachować ostrożność, oraz przeprowadzać dokładniejszą i częstszą kontrolę kliniczną (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT: Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych dotyczących zależności pomiędzy fluoksetyną, a innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego fluoksetyny oraz tych produktów leczniczych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmyczne klas IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna IV, pentamidyna), leczenie przeciwmalaryczne zwłaszcza halofantryna, niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Leki wpływające na hemostazę (doustne leki przeciwzakrzepowe bez względu na mechanizm działania; leki przeciwplytkowe w tym kwas acetylosalicylowy (ASA) i niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ): wzrost ryzyka krwawień. Należy ściśle monitorować pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe oraz zwiększyć częstość oznaczania współczynnika INR. Podczas leczenia fluoksetyną oraz po jego zakończeniu może być konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Cyproheptadyna: Opisano pojedyncze przypadki zmniejszenia działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny stosowanej w skojarzeniu z cyproheptadyną.

Leki wywołujące hiponatremię: Hiponatremia jest działaniem niepożądanym fluoksetyny. Stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z innymi lekami wywołującymi hiponatremię (np. diuretykami, desmopresyną, karbamazepiną i okskarbazepiną) może zwiększać ryzyko jej wystąpienia (patrz punkt 4.8).

Leki obniżające próg drgawkowy: Drgawki są działaniem niepożądanym fluoksetyny. Stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (na przykład trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki z grupy SSRI, fenotiazyny, butyrofenony, meflochina, chlorochina, bupropion, tramadol) może zwiększać ryzyko napadu drgawek.

Inne leki metabolizowane przez CYP2D6: Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu cytochromu CYP2D6, dlatego jednoczesna terapia lekami również metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji lekowych, zwłaszcza w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak flekainid, propafenon i nebiwolol) oraz tych o stopniowo zwiększanej dawce, jak również w przypadku atomoksetyny, karbamazepiny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i rysperydonu. Ich podawanie należy rozpocząć od najmniejszej skutecznej dawki lub zmniejszyć dawkę do najmniejszej skutecznej dawki. Odnosi się to także do sytuacji, gdy fluoksetynę odstawiono mniej niż 5 tygodni wcześniej.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Fluoksetyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fluoksetyną i uzasadnia potencjalne zagrożenie dla płodu. Należy unikać nagłego przerwania terapii w czasie ciąży (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”). Jeśli fluoksetyna jest stosowana w okresie ciąży, należy zachować ostrożność w tych przypadkach, zwłaszcza w ostatnim trymestrze lub tuż przed porodem, gdyż u noworodków zaobserwowano następujące objawy: drażliwość, drżenia, hipotonię, nieustanny płacz, problemy ze ssaniem lub ze snem. Objawy te mogą wskazywać na działania serotoninergiczne lub wystąpienie zespołu odstawienia u noworodka. Czas, jaki upływa do momentu pojawienia się tych objawów, oraz czas ich trwania może mieć związek z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu - norfluoksetyny (4-16 dni).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) 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 kobiet w ciąży. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 kobiet w ciąży.

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad serca i naczyń związane ze stosowaniem fluoksetyny w pierwszym trymestrze. Mechanizm nie jest znany. Ogólnie, dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadami sercowo-naczyniowymi przez matki, które stosowały fluoksetynę w ciąży, wynosi 2 na 100 w porównaniu z występującym w ogólnej populacji wskaźnikiem dla takich wad około 1 na 100.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

Fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna przenikają do mleka ludzkiego. U niemowląt karmionych piersią występowały działania niepożądane. Jeśli leczenie fluoksetyną jest konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. W przypadku kontynuowania karmienia piersią należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że fluoksetyna może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bioxetin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jakkolwiek w badaniach na zdrowych ochotnikach fluoksetyna nie powodowała zaburzeń psychomotorycznych, wiele leków działających na ośrodkowy układ nerwowy może zaburzać sprawność psychoruchową. Pacjentom należy zalecić unikanie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych fluoksetyną były bóle głowy, nudności, bezsenność, zmęczenie i biegunka. W czasie leczenia intensywność i częstość występowania działań niepożądanych mogą się zmniejszyć i zwykle nie ma konieczności zaprzestania terapii.

b) Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży podczas leczenia fluoksetyną.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów dorosłych w badaniach klinicznych (n=9297) oraz działania niepożądane zgłaszane spontanicznie. Część z działań niepożądanych jest wspólna z działaniami niepożądanymi innych leków z grupy SSRI.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Rzadko</i>	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Rzadko</i>	reakcje anafilaktyczne, choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	<i>Rzadko</i>	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i>	zmniejszenie apetytu (w tym anoreksja)
	<i>Rzadko</i>	hiponatremia (stężenie sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l)
Zaburzenia psychiczne	<i>Bardzo często</i>	bezsenność (w tym wczesne budzenie się rano, trudności w zasypianiu, trudności z kontynuowaniem snu po przebudzeniu)
	<i>Często</i>	lęk, nerwowość, niepokój, napięcie, zmniejszenie libido (w tym utrata libido), zaburzenia snu, nietypowe sny (w tym koszmary senne)

	<i>Niezbyt często</i>	depersonalizacja, podwyższony nastrój, euforia, zaburzenia procesu myślenia, zaburzenia orgazmu (w tym brak orgazmu), bruksizm, myśli i zachowania samobójcze (w tym próby samobójcze zakończone zgonem, depresja z myślami samobójczymi, celowe okaleczanie się, myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. Te objawy mogą być spowodowane chorobą podstawową.)
	<i>Rzadko</i>	hipomania, mania, omamy, pobudzenie, ataki paniki, splątanie, jąkanie się, agresja
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często</i>	ból głowy
	<i>Często</i>	zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg, senność (w tym nadmierna senność, sedacja), drżenie
	<i>Niezbyt często</i>	nadmierna aktywność psychoruchowa, dyskinezy, ataksja, zaburzenia równowagi, skurcze kloniczne mięśni, zaburzenia pamięci
	<i>Rzadko</i>	drgawki, akatyzya, dyskinezy policzkowo - językowe, zespół serotoninowy
Zaburzenia oka	<i>Często</i>	niewyraźne widzenie
	<i>Niezbyt często</i>	rozszerzenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i>	szumy uszne
Zaburzenia serca	<i>Często</i>	kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (QTcF \geq 450 ms) (na podstawie badań EKG przeprowadzonych w trakcie badań klinicznych)
	<i>Rzadko</i>	komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często</i>	nagłe zaczerwienienie twarzy (w tym z uderzeniami gorąca)
	<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie
	<i>Rzadko</i>	zapalenie naczyń, rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i>	ziewanie
	<i>Niezbyt często</i>	duszność, krwawienie z nosa
	<i>Rzadko</i>	zapalenie gardła, zaburzenia w obrębie tkanki płucnej (procesy zapalne o różnym obrazie histopatologicznym i (lub) włóknienie płuc w tym niedodma płuc, śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i>	biegunka, nudności
	<i>Często</i>	wymioty, niestrawność, suchość w ustach
	<i>Niezbyt często</i>	dysfagia, krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym najczęściej krwawienie z dziąseł, krwawe wymioty, obecność krwi w kale, krwawienie z odbytu, krwawa biegunka, smoliste stolce, krwotok z wrzodów żołądka)
	<i>Rzadko</i>	ból przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg	<i>Rzadko</i>	idiosynkratyczne zapalenie wątroby

żółciowych		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często</i>	wysypka (w tym rumień, wysypka złuszcząca, potówki, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa pępka), pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie
	<i>Niezbyt często</i>	łysienie, zwiększona skłonność do siniaków, zimne poty
	<i>Rzadko</i>	obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny, nadwrażliwość na światło, plamica, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i>	ból stawów
	<i>Niezbyt często</i>	drżenie mięśni
	<i>Rzadko</i>	ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Często</i>	częste oddawanie moczu (w tym częstomocz)
	<i>Niezbyt często</i>	dysuria
	<i>Rzadko</i>	zatrzymanie moczu, zaburzenia oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Często</i>	krwawienia z dróg rodnych (w tym krwotok z szyjki macicy, zaburzenia macicy, krwawienia z macicy, krwotok z narządów płciowych, nieregularne krwawienia miesiączkowe, obfite, przedłużające się krwawienie miesiączkowe, krwawienia miesiączkowe występujące częściej niż fizjologicznie, krwotoki po menopauzie, krwotoki z macicy, krwotoki z pochwy), zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku (w tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku, przedwczesny wytrysk, opóźniony wytrysk, wytrysk wsteczny)
	<i>Niezbyt często</i>	zaburzenia funkcji seksualnych
	<i>Rzadko</i>	mlekoktok, hiperprolaktynemia, priapizm
	<i>Nieznana</i>	krwotok poporodowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i>	zmęczenie (w tym osłabienie)
	<i>Często</i>	uczucie rozbicia, dreszcze
	<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, zmienione samopoczucie, uczucie zimna, uczucie gorąca
	<i>Rzadko</i>	krwotoki z błon śluzowych
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała
	<i>Niezbyt często</i>	wzrost aktywności aminotransferaz, wzrost aktywności gammaglutamylotransferazy

* Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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: Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie u pacjentów w wieku 50 lat i więcej wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia fluoksetyną

Zaprzestanie stosowania fluoksetyny często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), osłabienie (astenia), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) trwać dłużej (patrz punkt 4.4). Gdy leczenie produktem leczniczym Bioxetin nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie poprzez zmniejszanie dawki leku (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

d) Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.4 i 5.1):

Działania niepożądane, specyficzne dla tej grupy pacjentów lub występujące z inną częstością opisano poniżej. Częstość wymienionych działań niepożądanych opracowano na podstawie badań klinicznych (n=610) przeprowadzonych w grupie dzieci i młodzieży.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży przyjmujących leki przeciwdepresyjne częściej zgłaszano zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze), wrogość (zgłaszane objawy to: złość, drażliwość, agresja, pobudzenie psychoruchowe, nadpobudliwość), stany maniakalne w tym manię i hipomanię (wcześniej nie zgłaszane u tych pacjentów) oraz krwawienia z nosa, w porównaniu z grupą dzieci i młodzieży przyjmującej placebo.

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

W praktyce klinicznej, dotyczącej populacji dzieci i młodzieży, zaobserwowano pojedyncze przypadki działań niepożądanych wskazujących na potencjalne opóźnienie dojrzewania płciowego lub zaburzenia funkcji seksualnych (patrz także punkt 5.3).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci leczenie fluoksetyną wiązało się ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania samej fluoksetyny są zwykle łagodne. Są to: nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego - od bezobjawowych zaburzeń rytmu serca (w

tym rytm węzłowy oraz komorowe zaburzenia rytmu) lub zmiany w EKG wskazujące na wydłużenie odstępu QTc, do zatrzymania akcji serca (włączając bardzo rzadkie przypadki *torsade de pointes*), zaburzenia układu oddechowego oraz objawy zmiany stanu ośrodkowego układu nerwowego – od pobudzenia do śpiączki. Zgon związany z przedawkowaniem wyłącznie fluoksetyny występuje niezmiernie rzadko.

Leczenie

Zaleca się monitorowanie układu krążenia i czynności życiowych oraz leczenie objawowe i podtrzymujące. Nie istnieje swoista odtrutka przeciw zatruciu fluoksetyną. Zastosowanie diurezy wymuszonej, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej nie jest skuteczne. Podawanie węgla aktywnego razem z sorbitolem może być tak samo lub nawet bardziej skuteczne niż prowokowanie wymiotów czy płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania zawsze należy pamiętać o możliwości zatrucia wielolekowego. Pacjenci, którzy zażyli zbyt duże dawki trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i jednocześnie przyjmują lub przyjmowali niedawno fluoksetynę, powinni być ściśle obserwowani przez dłuższy okres.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne - Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06A B03.

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny, co prawdopodobnie odpowiada za mechanizm jej działania. Praktycznie nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym: α 1-, α 2- i β -adrenergicznych, serotoninowych, dopaminergicznych, histaminowych, muskarynowych i receptorów GABA-ergicznych.

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

Odpowiedź zależna od dawki: W badaniach z użyciem ustalonej dawki leku u pacjentów z dużą depresją zaobserwowano spłaszczoną krzywą odpowiedzi, co wskazuje, iż zastosowanie dawek większych niż zalecane nie wiąże się z większą skutecznością działania. Jednak z doświadczeń klinicznych wynika, że u niektórych pacjentów zwiększanie dawki może być korzystne.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: W badaniach krótkotrwałych (poniżej 24 tygodni) wykazano istotnie większą skuteczność fluoksetyny w porównaniu z placebo. W przypadku dawki 20 mg na dobę stwierdzono efekt terapeutyczny, natomiast zastosowanie większych dawek (40 lub 60 mg/dobę) wiązało się z większym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. W badaniach długotrwałych (faza przedłużenia trzech badań krótkotrwałych oraz badanie dotyczące zapobiegania nawrotom choroby) nie wykazano skuteczności leczenia.

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

Przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne: Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo z udziałem pacjentek spełniających kryteria DSM-IV dla przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder, PMDD). Do badań włączono pacjentki z objawami

zaburzającymi ich funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz kontakty z innymi osobami. Wykluczono kobiety stosujące doustne środki antykoncepcyjne. W pierwszym badaniu, polegającym na nieprzerwanym przyjmowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 6 kolejnych cykli, zaobserwowano poprawę w zakresie pierwszorzędowego parametru skuteczności (drażliwość, lęk i dysforia). W drugim badaniu, w którym pacjentki przyjmowały lek tylko w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni) przez 3 kolejne cykle, także zaobserwowano poprawę w zakresie pierwszorzędowego parametru skuteczności (wg skali nasilenia objawów codziennych, Daily Record of Severity of Problems). Jednak na podstawie wyników tych badań nie można sformułować ostatecznych wniosków co do skuteczności działania i czasu trwania leczenia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Populacje zwiększonego ryzyka

- Osoby w podeszłym wieku: nie stwierdzono zmian parametrów kinetycznych u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.
- Dzieci i młodzież: średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest około 2 razy większe niż u młodzieży, natomiast średnie stężenie norfluoksetyny jest 1,5 razy większe. Stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym są zależne od masy ciała – większe stężenia stwierdza się u dzieci o mniejszej masie ciała. Podobnie jak u osób dorosłych, po podaniu wielu dawek doustnych fluoksetyna i norfluoksetyna gromadzi się w organizmie; stężenia w stanie stacjonarnym uzyskiwano w ciągu 3-4 tygodni stosowania leku.
- Niewydolność wątroby: u osób z niewydolnością wątroby (marskość poalkoholowa) okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny wydłużają się – odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy rozważyć podanie leku w mniejszych dawkach lub zmniejszenie częstości dawkowania.
- Niewydolność nerek: po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny nie stwierdzono zmiany parametrów kinetycznych u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką (bezmocz) niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak po kilkukrotnym podaniu leku można obserwować zwiększenie w osoczu stężeń leku w stanie stacjonarnym w fazie plateau.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Wyniki badania przeprowadzonego na młodych osobnikach myszy wskazują na to, że zahamowanie aktywności transportera serotoniny zapobiega przyrostowi masy kostnej w procesie rozwoju kości. Wydaje się, że badania kliniczne potwierdzają te wyniki. Nie ustalono, czy efekt ten jest przemijający.

W innym badaniu przeprowadzonym na młodych osobnikach myszy (przyjmujących fluoksetynę w okresie od 4 do 21 dni po narodzeniu) wykazano, że zahamowanie aktywności transportera serotoniny ma długotrwały wpływ na zachowanie zwierząt. Nie ma danych dotyczących odwracalności tego efektu. Nie ustalono znaczenia klinicznego tego faktu.

Badania przeprowadzone na dorosłych zwierzętach. W badaniach nad rozrodem szczurów dotyczących drugiego pokolenia, fluoksetyna nie wykazywała niekorzystnego wpływu na kojarzenie ani na płodność szczurów, nie działała teratogennie ani nie wpływała na wzrost, rozwój i parametry reprodukcyjne potomstwa. Stężenia podawanego z pokarmem leku odpowiadały w przybliżeniu 1,5, 3,9 i 9,7 mg fluoksetyny na 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

18 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 100 tabletek w blistrach z folii Aluminium/PCV po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3723

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.10.1995
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO