

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seronil, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 11,2 mg chlorowodoru fluoksetyny, co odpowiada 10 mg fluoksetyny (*Fluoxetinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza i glicerol 85%.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe podłużne tabletki powlekane, z linią podziału, o rozmiarach 5 x 10 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Dorośli:

- Epizody dużej depresji.
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.
- *Bulimia nervosa*: Seronil jest wskazany jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów.

##### Dzieci w wieku 8 lat i starsze oraz młodzież:

- Epizod dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli po 4-6 sesjach pacjent nie odpowiada na psychoterapię. Leki przeciwdepresyjne można zalecać dzieciom i młodzieży z depresją umiarkowaną lub ciężką jedynie łącznie z psychoterapią.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### **Dawkowanie**

##### Dorośli

##### Epizody dużej depresji

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Dawkowanie należy 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 wypadku 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 wypadku 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 systematycznych badań, których wyniki dałyby odpowiedź na pytanie, jak długo należy prowadzić leczenie fluoksetyną, to, ze względu na przewlekły charakter zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, 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, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Okresowo należy oceniać potrzebę 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

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

### Dorośli - wszystkie wskazania

Zalecana dawka może być zwiększana lub zmniejszana. Nie zbadano wpływu dawek większych niż 80 mg na dobę.

Po zaprzestaniu podawania, substancje czynne produktu pozostają w organizmie przez okres kilku tygodni. Należy o tym pamiętać rozpoczynając leczenie lub je kończąc.

### **Dzieci i młodzież**

#### Dzieci w wieku 8 lat i starsze oraz młodzież (epizod dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego)

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem specjalisty. Dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. Dawkę należy zmieniać ostrożnie, w sposób indywidualny dla każdego pacjenta tak, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę leku.

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

#### Dzieci o małej masie ciała

Ponieważ u dzieci o małej masie ciała stężenia leku w osoczu są większe, efekt terapeutyczny można u nich osiągnąć stosując mniejsze dawki (patrz punkt 5.2).

W przypadku dzieci, które odpowiedziały na leczenie, po 6 miesiącach należy ponownie rozważyć konieczność dalszego leczenia. Jeśli nie uzyskano korzyści klinicznych w ciągu 9 tygodni, należy rozważyć zasadność leczenia.

#### Osoby w podeszłym wieku

Zalecana jest szczególna ostrożność podczas zwiększania dawki, na ogół dawka dobową nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg na dobę.

### Zaburzenia wątroby/interakcje

Mniejszą dawkę lub większe odstępy w przyjmowaniu kolejnych dawek (np. 20 mg co drugi dzień) należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2) lub u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie inne leki mogące wykazywać interakcje z produktem Seronil (patrz punkt 4.5).

### Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu stosowania produktu Seronil

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie produktem Seronil dawkę należy stopniowo zmniejszać w okresie co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i 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**

Do stosowania doustnego.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży – dzieci i młodzież 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. Seronil można stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat wyłącznie do leczenia umiarkowanych lub ciężkich epizodów depresyjnych. W tej grupie wiekowej nie należy stosować leku z innych wskazań. Jeśli mimo to, w oparciu o potrzebę kliniczną, zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, dostępne dane dotyczące długotrwałego wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci i młodzieży, w tym na wzrost, dojrzewanie 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 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 razie stwierdzenia opóźnienia rozwoju należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci często zgłaszano występowanie stanów maniakalnych i hipomaniakalnych (patrz punkt 4.8 oraz podpunkt „Mania” poniżej). Z tego powodu zaleca się

regularne monitorowanie pacjentów w kierunku występowania manii lub hipomanii. Jeśli wystąpi u pacjenta faza maniakalna, należy przerwać stosowanie fluoksetyny.

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

#### Samobójstwo lub myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

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

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

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie, wykazujący znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać dokładnej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. Należy sprawować w czasie leczenia dokładny nadzór nad pacjentami, w szczególności tymi z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zmiany dawki. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i zwrócenia się po poradę do lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

#### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

Fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub z innymi stanami klinicznymi, które predysponują do zaburzeń rytmu serca (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niewyrównana niewydolność serca) lub zwiększającymi ekspozycję na fluoksetynę (np. niewydolność wątroby).

Jeżeli leczeniu są poddawani pacjenci ze stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Jeśli podczas leczenia fluoksetyną występują objawy zaburzenia rytmu serca, leczenie fluoksetyną należy przerwać i wykonać badanie EKG.

#### Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (np. iproniazyd)

U pacjentów przyjmujących leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) zgłaszano przypadki poważnych reakcji, czasami zakończonych zgonem.

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 2 tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO. Należy zachować przynajmniej 5-tygodniową przerwę po odstawieniu fluoksetyny, a przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO.

#### Zespół serotoninowy lub incydenty podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego

W rzadkich przypadkach zgłaszano rozwój zespołu serotoninowego lub incydentów podobnych do złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, zwłaszcza gdy lek był stosowany jednocześnie z innymi preparatami o działaniu serotoninergicznym (między innymi buprenorfiną, L-tryptofanem) i (lub) neuroleptykami (patrz punkt 4.5). Ze względu na to, że zespoły te mogą potencjalnie zagrażać życiu, kiedy się pojawi grupa objawów, takich jak hipertermia, sztywność, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych, zmiany świadomości ze splątaniem włącznie, drażliwość, skrajne pobudzenie prowadzące do delirium i śpiączki, należy przerwać leczenie fluoksetyną i zastosować wspomagające leczenie objawowe.

#### Mania

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

#### Krwotok

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 razie 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 wystąpienia 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).

#### Drgawki

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia drgawek. Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, fluoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią drgawki lub zwiększy się ich częstość. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi napadami padaczkowymi lub padaczką. Pacjenci z dobrze kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.5).

#### Terapia elektrowstrząsami

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

#### Tamoksyfen

Fluoksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może powodować zmniejszenia stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Z tego względu, jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania fluoksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

### Akatyzja lub niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny wiązało się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się niepokojem subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których takie objawy wystąpią, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

### Cukrzyca

U pacjentów chorych na cukrzycę leki z grupy SSRI mogą zmieniać stężenie glukozy we krwi. Podczas leczenia fluoksetyną występowała hipoglikemia, a po odstawieniu fluoksetyny dochodziło do hiperglikemii. Z tego powodu może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

### 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 wymagających dializy (wskaźnik filtracji kłębuszkowej <10 ml/min.) nie wykazano żadnych różnic w zakresie stężenia fluoksetyny czy norfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

### Wysypka i reakcje alergiczne

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

### Zmniejszenie masy ciała

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

### 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 zdarzenia niepożądane występowały po przerwaniu leczenia u około 60% pacjentów w grupie stosującej fluoksetynę oraz w grupie placebo; 17% zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także tempo jej zmniejszania. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), osłabienie (astenia), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Na ogół objawy te 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 Seronil (patrz podpunkt „Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu stosowania produktu Seronil”, punkt 4.2).

### Rozszerzenie źrenic

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic podczas stosowania fluoksetyny, dlatego należy zachować ostrożność stosując fluoksetynę u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub u których istnieje ryzyko wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

### Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) mogą

spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

#### Substancje pomocnicze

Jedna tabletkę produktu Seronil 10 mg zawiera 0,55 mg sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Tabletki zawierają również glicerol 85%. Ponieważ duże dawki glicerolu mogą powodować bóle głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę, powinno się unikać przedawkowania.

Mannitol (53,8 mg/tabł) zawarty w tabletkach w przypadku dużych dawek może powodować łagodny efekt przeczyszczający.

### **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 leków

##### *Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminoooksydazy (np. iproniazyd)*

U pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) zgłaszano przypadki poważnych reakcji, czasami zakończonych zgonem.

Objawy przypominały zespół serotoninowy (mogą być mylone ze złośliwym zespołem neuroleptycznym lub rozpoznawane jako objawy tego zespołu). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje mogą odnieść korzyść z zastosowania cyproheptadyny lub dantrolenu. Objawy interakcji leku z inhibitorami MAO to: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi zmianami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, które obejmują dezorientację, drażliwość i skrajne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki.

Z tego względu, fluoksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3). Efekt działania nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO utrzymuje się przez dwa tygodnie, dlatego leczenie fluoksetyną można rozpocząć dopiero 2 tygodnie po odstawieniu nieodwracalnych, nieselektywnych inhibitorów MAO. Podobnie, co najmniej 5 tygodni powinno upłynąć od przerwania leczenia fluoksetyną przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO.

##### *Metoprolol stosowany w niewydolności serca*

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

#### Niezalecane skojarzenia

##### *Tamoksyfen*

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

### *Alkohol*

W badaniach wykazano, że fluoksetyna nie zwiększa stężenia alkoholu we krwi ani nie nasila jego działania. Nie jest jednak wskazane jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i spożywanie alkoholu.

### *MAO-A w tym linezolid i chlorek metylotioniny (błękit metylenowy)*

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

### *Mekwitazyna*

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

## Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności

### *Fenytoina*

Zaobserwowano zmiany stężenia we krwi podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną. W niektórych przypadkach występowały objawy toksyczności. Podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną należy rozważyć ostrożne zwiększanie dawki produktu stosowanego w leczeniu skojarzonym oraz monitorować stan kliniczny.

### *Leki o działaniu serotoninerгіcznym (np. lit, tramadol, buprenorfina, tryptany, tryptofan, selegilina (MAO-B), dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum))*

Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnego zespołu serotoninowego podczas stosowania SSRI z lekami o działaniu również serotoninerгіcznym. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny z tymi lekami należy zachować ostrożność oraz częściej i bardziej szczegółowo kontrolować stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

### *Leki wydłużające odstęp QT*

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych zależności między fluoksetyną i innymi lekami, które wydłużają odstęp QT. Nie można wykluczyć efektu addycyjnego fluoksetyny i tych produktów leczniczych. Dlatego jednoczesne podawanie fluoksetyny z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmicyczne klasy IA i III, leki przeciwpshychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdpresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantrynę, niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

### *Leki wpływające na hemostazę (doustne leki przeciwzakrzepowe, bez względu na mechanizm działania, leki zapobiegające agregacji płytek włącznie z kwasem acetylosalicylowym i NLPZ)*

Istnieje ryzyko zwiększonego krwawienia w przypadku stosowania w skojarzeniu z fluoksetyną. U osób stosujących łącznie fluoksetynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować stan kliniczny i częściej kontrolować współczynnik czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR). Dostosowanie dawki leków wpływających na krzepnięcie krwi może okazać się odpowiednie, zarówno w trakcie leczenia fluoksetyną, jak i po jej odstawieniu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### *Cyproheptadyna*

Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach zmniejszonego działania przeciwdpresyjnego fluoksetyny stosowanej w skojarzeniu z cyproheptadyną.

### *Leki indukujące hiponatremię*

Hiponatremia jest działaniem niepożądanym fluoksetyny. Stosowanie fluoksetyny jednocześnie z innymi lekami powodującymi hiponatremię (np. diuretykami, desmopresyną, karbamazepiną i okskarbazepiną) może zwiększać ryzyko hipernatremii (patrz punkt 4.8).



#### *Leki obniżające próg drgawkowy*

Napady drgawkowe są niepożądanym działaniem fluoksetyny. Stosowanie fluoksetyny jednocześnie z innymi lekami, które mogą obniżyć próg drgawkowy (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, innymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi butyrofenonu, meflochiną, chlorochiną, bupropionem, tramadolem) może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

#### *Inne leki metabolizowane przez enzym CYP2D6*

Fluoksetyna jest silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, dlatego jednoczesne stosowanie leków, które są również metabolizowane przez ten układ enzymatyczny, może prowadzić do interakcji z innymi lekami, zwłaszcza tymi, które mają wąski indeks terapeutyczny (takie jak flekainid, propafenon i nebiwolol) i tymi, które wymagają indywidualnego dostosowania dawki, a także z atomoksetyną, karbamazepiną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i rysperydonem. Stosowanie tych leków z fluoksetyną należy rozpocząć od najmniejszych dawek lub dawki wcześniej stosowane odpowiednio zmniejszyć. Może to również mieć zastosowanie w przypadku fluoksetyny, którą leczenie rozpoczęto w ciągu ostatnich 5 tygodni.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują, iż stosowanie fluoksetyny w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm tego działania jest nieznany. Ogólne dane sugerują, że ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u dzieci, jeśli matki stosowały fluoksetynę w czasie ciąży, wynosi 2/100 w porównaniu do prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji ogólnej wynoszącego 1/100.

Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie leków z grupy SSRI w czasie ciąży, szczególnie późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko to w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Fluoksetyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fluoksetyną i uzasadnia potencjalne zagrożenie dla płodu. W czasie ciąży należy unikać nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Jeśli fluoksetyna jest stosowana u kobiet w ciąży, należy zachować ostrożność, zwłaszcza w ostatnim trymestrze i tuż przed porodem, gdyż u noworodków zaobserwowano też występowanie innych objawów: drażliwości, drżenia, hipotonii, nieustannego płaczu, problemów ze ssaniem lub ze snem. Objawy te mogą wskazywać na działania serotonergiczne 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).

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 wydzielane są do mleka kobiecego. 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

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących fluoksetynę były: bóle głowy, nudności, bezsenność, uczucie zmęczenia i biegunka. W czasie leczenia nasilenie i częstość działań niepożądanych mogą się zmniejszyć i zwykle nie ma konieczności zaprzestania terapii.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane obserwowane u dorosłych oraz u dzieci, podczas leczenia fluoksetyną. Część z działań niepożądanych jest taka sama, jak działania niepożądane innych leków z grupy SSRI.

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

Działania niepożądane opisano według następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
<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 <sup>1</sup>		Hiponatremia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
Bezsenna <sup>2</sup>	Lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, napięcie wewnętrzne, obniżenie libido <sup>3</sup> , zaburzenia snu, nietypowe sny <sup>4</sup>	Depersonalizacja, podwyższony nastrój, euforia, zaburzenia myślenia, zaburzenia orgazmu <sup>5</sup> , mimowolne zaciskanie szczęk i zgrzytanie	Hipomania, mania, omamy, pobudzenie, napady paniki, splątanie, jękanie się, dystymia, agresja	

		zębami, myśli i zachowania samobójcze <sup>6</sup>		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy	Zaburzenia uwagi, zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg, senność <sup>7</sup> , drżenie	Nadpobudliwość psychoruchowa, dyskinezy, ataksje, zaburzenia równowagi, mioklonie, zaburzenia pamięci	Drgawki, akatyzyja, zespół policzkowo-językowy, zespół serotoninowy,	
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
		Szumy uszne		
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca, wydłużenie odcinka QT (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Arytmia komorowa w tym <i>torsade de pointes</i>	
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>				
	Nagłe zaczerwienienie skóry <sup>9</sup>	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) włóknienie) <sup>10</sup>	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Biegunka, nudności	Wymioty, niestrawność, suchość w ustach	Utrudnione połykanie, krwawienia z przewodu pokarmowego <sup>11</sup>	Ból w przełyku	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
			Idiosynkratyczne zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Wysypka <sup>12</sup> , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się	Łysienie, zwiększona podatność na siniaczenie, zimny pot	Obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny, nadwrażliwość na światło, plamica, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze 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 <sup>13</sup>	Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu, zaburzenia oddawania moczu	

<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Krwawienia z dróg rodných <sup>14</sup> , zaburzenia wzwodu, zaburzenia wytrysku <sup>15</sup>	Zaburzenia seksualne	Mleketok, hiperprolaktynemia, priapizm	Krwotok poporodowy <sup>17</sup>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Zmęczenie <sup>16</sup>	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 gammaglutamylotransferazy	

<sup>1</sup> - w tym anoreksja

<sup>2</sup> - w tym wczesne budzenie się rano, trudności z zasypianiem, trudność z kontynuowaniem snu po przebudzeniu

<sup>3</sup> - w tym utrata libido

<sup>4</sup> - w tym koszmary senne

<sup>5</sup> - w tym brak orgazmu

<sup>6</sup> - w tym samobójstwo, depresja, zamierzone samookaleczenie, myśli o samookaleczeniu, zachowania samobójcze, próby samobójcze, chorobliwe myśli, zachowania dążące do samookaleczenia.

Objawy te mogą być wywołane leczoną chorobą

<sup>7</sup> - w tym ospałość, uspokojenie

<sup>8</sup> - w oparciu o badania EKG w trakcie badań klinicznych

<sup>9</sup> - w tym uderzenia gorąca

<sup>10</sup> - w tym niedodma, choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc

<sup>11</sup> - w tym częstsze krwawienie dziąseł, krwawe wymioty, świeża krew w kale, krwawienie z odbytu, krwawe biegunki, smołowate stolce i wrzody krwawienne

<sup>12</sup> - w tym rumień, wysypka złuszcząca, potówki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka odropodobna, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa, wysypka rumieniowa pępka

<sup>13</sup> - w tym częstomocz

<sup>14</sup> - w tym krwotok z szyjki macicy, dysfunkcje macicy, krwawienia z macicy, krwotok z genitaliów, nieregularne krwawienia miesięczne, obfite krwawienia miesięczne, krwawienia poza cyklem, zbyt częste krwawienia miesięczne, krwotoki po menopauzie, krwotoki maciczne, krwotoki z pochwy

<sup>15</sup> - w tym zanik ejakulacji, zaburzenia ejakulacji, przedwczesna ejakulacja, opóźniona ejakulacja, wsteczna ejakulacja

<sup>16</sup> - w tym astenia

<sup>17</sup> - zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego*

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia fluoksetyną, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

### *Złamania kości*

Badania epidemiologiczne, głównie przeprowadzone wśród pacjentów powyżej 50 roku życia wykazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI i TCA (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka jest nieznany.

### *Objawy odstawienia obserwowane po 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 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 i (lub) trwać dłużej (patrz punkt 4.4). Gdy leczenie produktem Seronil nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4.).

### Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.4 i 5.1)

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które stwierdzano z inną częstością niż u dorosłych lub szczególnie w tej grupie pacjentów. Częstość tych zdarzeń podano na podstawie wyników 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 obserwowane częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u osób otrzymujących placebo.

Opisywano pojedyncze przypadki opóźnienia wzrostu podczas klinicznego stosowania fluoksetyny (patrz także punkt 5.1).

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

W praktyce klinicznej dotyczącej populacji pediatrycznej, zgłaszano pojedyncze zdarzenia niepożądane wskazujące na opóźnienie dojrzewania płciowego lub zaburzenia funkcji seksualnych (patrz także punkt 5.3).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają zwykle łagodny przebieg. Objawy przedawkowania to: nudności, wymioty, napady drgawek, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowej niemiarowości (obejmujące rytm węzłowy i arytmie komorowe) i zmian EKG wykazujące wydłużenie QTc do zatrzymania akcji serca (w tym bardzo rzadkie przypadki *torsade de*

*pointes*), zaburzenia czynności płuc oraz zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego - od stanu podniecenia do śpiączki. Zgony spowodowane przedawkowaniem samej fluoksetyny były szczególnie rzadkie.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Zalecane jest monitorowanie pracy serca i oznak życiowych oraz ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące.

Brak swoistego antidotum.

Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja oraz transfuzja wymienna nie odnoszą zwykle pozytywnych skutków. Węgiel aktywny, który można podać z sorbitolem, może być podobnie lub bardziej skuteczny od wymiotów lub płukania żołądka. Lecząc przedawkowanie, należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. Konieczny może być dłuższy czas obserwacji medycznej w przypadku pacjentów, którzy zażyli nadmierne ilości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jeśli przyjmują oni także, lub ostatnio przyjmowali fluoksetynę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny,  
Kod ATC: N06AB03.

#### Mechanizm działania

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, co prawdopodobnie odpowiada za mechanizm jej działania. Praktycznie nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym:  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - i  $\beta$ -adrenergicznych, serotoninowych, dopaminergicznych, histaminowych  $H_1$ , muskarynowych i receptorów GABA-ergicznych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Epizody dużej depresji:* Przeprowadzono badania kliniczne z użyciem fluoksetyny w porównaniu z placebo i aktywną kontrolą u pacjentów z epizodami dużej depresji. Wykazano, że fluoksetyna działa istotnie skuteczniej niż placebo w ocenie według skali depresji Hamiltona (ang. *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 na dawkę:* W badaniach z użyciem ustalonej dawki leku u pacjentów z dużą depresją zaobserwowano spłaszczoną krzywą odpowiedzi, co sugeruje, 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. Efekt terapeutyczny stwierdzono dla dawki 20 mg na dobę, ale zastosowanie większych dawek (40 lub 60 mg na dobę) wiązało się z większym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. W badaniach długotrwałych (trzy badania krótkotrwałe z fazą przedłużenia oraz badanie dotyczące zapobiegania nawrotom choroby) nie wykazano skuteczności leczenia.

*Bulimia nervosa (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 (ang. Pre-Menstrual Dysphoric Disorder, PMDD):* Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo z udziałem pacjentek spełniających kryteria DSM-IV dla przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (PMDD). Do badań włączono pacjentki z objawami zaburzającymi funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz związki 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 z przerwą 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, ang. *Daily Record of Severity of Problems*). Jednak na podstawie wyników tych badań nie można sformułować ostatecznych wniosków w kwestii skuteczności działania i czasu trwania leczenia.

## Dzieci i młodzież

### *Epizody dużej depresji*

Przeprowadzono badania porównawcze względem placebo z udziałem dzieci w wieku powyżej 8 lat i młodzieży. W dwóch krótkotrwałych badaniach podstawowych stwierdzono istotnie większą skuteczność działania fluoksetyny w dawce 20 mg w porównaniu z placebo, co wykazała zmniejszona całkowita punktacja w poprawionej skali oceny depresji wieku dziecięcego (ang. *Childhood Depression Rating Scale-Revised*, CSRS-R) oraz w skali ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I). Uczestniczący w obydwu badaniach pacjenci spełniali kryteria DSM-III lub DSM-IV dla dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wg trzech różnych ocen przeprowadzanych przez doświadczonych psychiatrów dziecięcych. Skuteczność działania fluoksetyny w badaniach może zależeć od wyboru odpowiedniej populacji pacjentów (osoby, u których objawy nie ustąpiły samoistnie w ciągu 3-5 tygodni, a depresja utrzymywała się mimo starannej opieki). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności działania fluoksetyny w okresie dłuższym niż 9 tygodni są ograniczone. Zwykle skuteczność działania fluoksetyny była niewielka. Wskaźnik odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy określony jako zmniejszenie punktacji w skali CSRS-R o 30%) w jednym z dwóch podstawowych badań wykazał statystycznie istotną różnicę (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 CSRS-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 uzyskali średnio o 1,1 cm ( $p=0,004$ ) mniejszy wzrost i o 1,1 kg mniejszą masę ciała ( $p=0,008$ ) 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 stwierdzono różnicy wzrostu (skorygowanego wobec przewidywanego zwiększenia wzrostu) w porównaniu z nieleczonymi osobami z grupy kontrolnej (0,0 cm,  $p=0,9673$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Specjalne populacje pacjentów

- **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 zależą od masy ciała – większe stężenia stwierdza się u dzieci o mniejszej masie ciała (patrz punkt 4.2). Podobnie jak u osób dorosłych, po podaniu wielu dawek doustnych fluoksetyna i norfluoksetyna gromadzą się w organizmie; stężenia w stanie stacjonarnym uzyskiwano po 3-4 tygodniach 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 w pierwszej grupie zwiększenie w osoczu stężeń leku w stanie stacjonarnym w fazie plateau.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

### Badania przeprowadzone na 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 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 (ang. *Maximum-Tolerated Dose*, MTD), gdyż wystąpiły znaczące oznaki toksyczności.

### Badania przeprowadzone na młodych osobnikach

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 długość 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 stanowiące około 0,04 do 0,5-krotność (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1-krotność (norfluoksetyna) stężeń obserwowanych zwykle u dzieci.

Wyniki badania przeprowadzone 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 działanie to jest przemijające.

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. Brak informacji, czy efekt ten jest przemijający. Nie ustalono znaczenia klinicznego tego faktu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

mannitol (E 421)  
skrobia kukurydziana  
powidon  
celuloza mikrokrystaliczna  
magnezu stearynian

#### Otoczka:

hypromeloza 6 cPs,  
sacharoza,  
polisorbat 80,  
glicerol 85%,  
magnezu stearynian,  
tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie zawierające blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium:

30 szt. tabletek powlekanych (w 3 blistrach po 10 szt.)  
100 szt. tabletek powlekanych (w 10 blistrach po 10 szt.).

#### **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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/3743

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

01 września 1995 – pozw. nr 6376

06 grudnia 2000 – pozw. nr R/3743

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2014 – pozw. nr R/3743

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