

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIOXETIN, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Epizody dużej depresji.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Bulimia (żarłoczość 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

Do podawania doustnego tylko u dorosłych.

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

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

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

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

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

Osoby 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.

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 odstawienne występujące 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 odstawiennych (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.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fluoksetynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Inhibitory monoaminooksydazy: Ciężkie, czasami nawet prowadzące do zgonu działania niepożądane odnotowano u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) oraz inhibitory MAO (inhibitory monoaminooksydazy), a także u pacjentów, którzy niedawno odstawili leki z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorami MAO. Leczenie fluoksetyną można rozpocząć 2 tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO oraz następnego dnia po zakończeniu stosowania odwracalnych inhibitorów MAO typu A.

Odnotowano również przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego (które mogą przypominać 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, chwiejność 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 jednocześnie stosowanie fluoksetyny i nieselektywnych inhibitorów MAO jest przeciwwskazane. Należy zachować przynajmniej 5-tygodniową przerwę po odstawieniu fluoksetyny, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO. W przypadku, gdy fluoksetyna była stosowana przez długi okres i (lub) w dużych dawkach, należy rozważyć zachowanie dłuższej przerwy.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania fluoksetyny i odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemidu). Leczenie fluoksetyną można rozpocząć następnego dnia po zakończeniu stosowania odwracalnych inhibitorów MAO.

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. 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 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 4.8). 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 przypadku stwierdzenia opóźnienia rozwoju należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci 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 anafilaktoidalnych 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 lub padaczką. Pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być objęci ścisłą obserwacją.

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 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 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.

Choroby serca: W badaniu EKG 312 pacjentów otrzymujących fluoksetynę, którzy uczestniczyli w badaniu z podwójnie ślepą próbą, nie stwierdzono zaburzeń przewodzenia prowadzących do bloku serca. Jednak ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania fluoksetyny w ostrych chorobach serca, zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leku w tej grupie pacjentów.

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 SSRI 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. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej 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 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, charakteryzującej się subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry niepokojem 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, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Objawy odstawienne obserwowane w przypadku przerwania leczenia lekami z grupy SSRI: Objawy odstawienne występują często w przypadku przerwania 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% tych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych 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 Bioxetin (patrz podpunkt „Objawy odstawiennych występujące po zaprzestaniu stosowania produktu 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 wystąpienia krwawień, a także u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi w wywiadzie.

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.

Dziurawiec zwyczajny: Podczas jednoczesnego stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może wystąpić nasilenie działań serotoninergicznych, takich jak na przykład zespół serotoninowy.

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 L-tryptofanem) i (lub) neuroleptykami. Ze względu na to, że zespoły te mogą wywołać objawy potencjalnie zagrażające życiu, należy przerwać leczenie fluoksetyną kiedy się pojawi grupa 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, i zastosować wspomagające leczenie objawowe.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzane były jedynie z udziałem osób dorosłych.

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).

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO): (patrz punkt 4.3).

Niezalecane skojarzenia leków: Inhibitory MAO-A (patrz punkt 4.3).

Skojarzenia leków wymagające zachowania ostrożności podczas stosowania: Inhibitory MAO-B (selegilina): ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego. Zaleca się obserwację kliniczną.

Fenytoina: Podczas leczenia skojarzonego z fluoksetyną zaobserwowano zmiany stężeń leku we krwi. W pewnych przypadkach występowały kliniczne objawy działań toksycznych. Należy zachować rozwagę stosując zachowawcze schematy wysycania jednocześnie stosowanym lekiem i monitorować stan kliniczny chorego.

Leki o działaniu serotoninergicznym: Jednoczesne podanie leków serotoninergicznym (np. tramadolu, tryptanów) może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Jednoczesne stosowanie z tryptanami wiąże się z dodatkowym ryzykiem wystąpienia skurczu naczyń wieńcowych serca oraz nadciśnienia.

Lit i tryptofan: Istnieją doniesienia o rozwoju zespołu serotoninowego podczas stosowania leków z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego w przypadku skojarzonego leczenia fluoksetyną i tymi lekami należy zachować ostrożność. Podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny i litu wymagane jest ściśle i częste monitorowanie pacjentów.

Izoenzym CYP2D6: Ponieważ w procesie metabolizmu fluoksetyny (podobnie, jak trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i innych SSRI) uczestniczy wątrobowy układ izoenzymu cytochromu CYP2D6, jednoczesne stosowanie leków także metabolizowanych przez ten układ może prowadzić do powstania interakcji. W przypadku równoczesnego stosowania leków o małym indeksie terapeutycznym w głównej mierze metabolizowanych przez ten izoenzym (takich jak flekainid, enkainid, karbamazepina i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) ich podawanie można rozpocząć od najmniejszej dawki lub zmniejszyć dawkę do najmniejszej zalecanej. Odnosi się to także do sytuacji, gdy fluoksetynę odstawiono w okresie nie dłuższym niż 5 tygodni wcześniej.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych niezbyt często zgłaszano przypadki zmiany działania przeciwzakrzepowego tych leków (zmiana wyników badań laboratoryjnych i (lub) objawy podmiotowe i przedmiotowe), wśród nich zwiększone krwawienie. U pacjentów przyjmujących warfarynę wraz z fluoksetyną należy kontrolować wskaźniki krzepnięcia krwi, zwłaszcza na początku i końcu terapii (patrz „Środki ostrożności”, Krwawienie).

Terapia elektrowstrząsowa: Rzadko obserwowano przedłużające się napady drgawek u pacjentów przyjmujących jednocześnie fluoksetynę i poddanych terapii elektrowstrząsami. Dlatego w przypadku stosowania tych metod leczenia wskazana jest ostrożność.

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

Dziurawiec zwyczajny: Tak jak inne leki z grupy SSRI fluoksetyna wykazuje farmakodynamiczne interakcje z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), które mogą nasilać działania niepożądane.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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.

Ciąża

Fluoksetyna może być stosowana u kobiet w ciąży, jednak należy zachować ostrożność w tych przypadkach, zwłaszcza w ostatnim trymestrze lub tuż przed porodem, gdyż u noworodków zaobserwowano występowanie następujących objawów: drażliwości, drżenia, hipotonii, nieustannego płaczu, problemów ze ssaniem lub ze snem. Objawy te mogą wskazywać na działania serotoninergiczne lub wystąpienie zespołu odstawiennego 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 wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN). 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 badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad serca i naczyń związane ze stosowaniem fluoksetyny w pierwszym trymestrze. Mechanizm nie jest znany. Dane z regionu wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadami sercowo-naczyniowymi u matek, które stosowały fluoksetynę w ciąży wynosi 2 na 100 w porównaniu z oczekiwanym wskaźnikiem dla takich wad około 1 na 100 w ogólnej populacji.

Karmienie piersią

Fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna wydzielane są do mleka kobiecego. U niemowląt karmionych piersią zaobserwowano występowanie działań niepożądanych. Jeśli leczenie fluoksetyną jest konieczne należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. W przypadku kontynuowania karmienia piersią należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

4.7. 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. Pacjenci powinni wstrzymać się od kierowania pojazdami i obsługi urządzeń mechanicznych, dopóki nie uzyskają pewności, że lek nie pogarsza ich sprawności psychoruchowej.

4.8. Działania niepożądane

W czasie leczenia intensywność i częstość występowania działań niepożądanych mogą się zmniejszyć i zwykle nie ma konieczności zaprzestania terapii.

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI obserwowano następujące działania niepożądane.

Objawy ogólne: Objawy nadwrażliwości (np. świąd, wysypka, pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, reakcje przypominające chorobę posurowiczą, obrzęk naczynioruchowy) (patrz: „Przeciwwskazania” i „Ostrzeżenia”), dreszcze, zespół serotoninowy, nadwrażliwość na światło, bardzo rzadko – martwica toksyczno-rozpływna naskórka (zespół Lyella).

Układ pokarmowy: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zaburzenia połykania, zmiana smaku), suchość błony śluzowej jamy ustnej. Rzadko zgłaszano nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki idiosynkratycznego zapalenia wątroby.

Układ nerwowy: Bóle głowy, zaburzenia snu (np. koszmary senne, bezsenność), zawroty głowy, anoreksja, zmęczenie (np. senność, ospałość), euforia, przemijające zaburzenia ruchowe (np. nagle skurcze mięśni, ataksja, drżenie, skurcze kloniczne mięśni), drgawki i, w rzadkich przypadkach,

niepokój psychoruchowy lub akatyza (patrz punkt 4.4). Omamy, reakcje maniakalne, splątanie, pobudzenie, lęk i towarzyszące mu objawy (np. nerwowość), zaburzenia koncentracji i procesu myślenia (np. depersonalizacja), napady paniki, bardzo rzadko zespół serotoninowy. Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia produktem Bioxetin, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Układ moczowo-płciowy: Zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego: Zaburzenia funkcji seksualnych (opóźnienie lub brak ejakulacji, brak orgazmu), priapizm, mlekotok.

Wyniki badań

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

Inne: Łysienie, ziewanie, zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic), nadmierne pocenie się, rozszerzenie naczyń krwionośnych, bóle stawów, bóle mięśni, niedociśnienie ortostatyczne, wybroczyny. Rzadko zgłaszano inne krwawienia (np. krwawienie z dróg rodnych, przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych) (patrz „Środki ostrożności”, Krwawienie).

Hiponatremia: W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie hiponatremii (stężenie sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l) ustępującej po odstawieniu fluoksetyny. W kilku przypadkach hiponatremia spowodowana była przez nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH). W większości przypadków dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów leczonych równocześnie środkami moczopędnymi lub pacjentów odwodnionych.

Układ oddechowy: Zapalenie gardła, duszność. W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie zaburzeń w obrębie tkanki płucnej (w tym rozwój stanu zapalnego o różnym obrazie histopatologicznym i (lub) włóknienie płuc). Duszność może być jedynym objawem poprzedzającym.

Objawy odstawienne obserwowane po zakończeniu leczenia fluoksetyną:

Zaprzestanie stosowania fluoksetyny często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. 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 Bioxetin 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):

W badaniach klinicznych populacji dzieci i młodzieży częściej obserwowano występowanie zachowań samobójczych (próby i myśli samobójcze) oraz wrogości u dzieci i młodzieży przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu z grupą placebo.

Nie oceniano bezpieczeństwa długotrwałego stosowania fluoksetyny w okresie dłuższym niż 19 tygodni.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci zgłaszano występowanie stanów maniakalnych i hipomaniakalnych (2,6% pacjentów leczonych fluoksetyną w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej przyjmującej placebo), co prowadziło w większości przypadków do przerwania leczenia. U tych pacjentów nie stwierdzono wcześniej epizodów manii lub hipomanii.

W badaniu klinicznym po 19 tygodniach terapii u dzieci leczonych fluoksetyną stwierdzono mniejszy przyrost wzrostu średnio o 1,1 cm ($p=0,004$) i mniejszy przyrost masy ciała średnio o 1,1 kg ($p=0,008$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W praktyce klinicznej zgłaszano także

pojedyncze przypadki opóźnienia wzrostu.

W praktyce klinicznej, dotyczącej populacji dzieci i młodzieży, zaobserwowano pojedyncze przypadki występowania zdarzeń 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.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania samej fluoksetyny są zwykle łagodne. Są to: nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego - od bezobjawowych zaburzeń rytmu serca do zatrzymania akcji serca, zaburzenia układu oddechowego oraz objawy zmiany stanu ośrodkowego układu nerwowego – od pobudzenia do śpiączki. Zgon związany z przedawkowaniem wyłącznie fluoksetyny występuje niezmiernie rzadko. 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 aktywowanego 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: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06A B03.

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 β -adrenergicznych, serotoninowych, dopaminergicznych, histaminowych H1, 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 sugeruje, iż zastosowanie dawek większych niż zalecane nie wiąże się z większą skutecznością działania. Jednak z doświadczeń klinicznych wynika, że w przypadku niektórych pacjentów zwiększanie dawki może być korzystne.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: W badaniach krótkotrwałych (poniżej 24 tygodni) wykazano istotnie większą skuteczność fluoksetyny w porównaniu z placebo. 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 (żarłoczość 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.

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

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 krwi w stanie stacjonarnym osiągane 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 osiągane jest w ciągu 6-8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez polimorficzny enzym CYP2D6. Lek jest metabolizowany w wątrobie w wyniku demetylacji głównie do aktywnego metabolitu norfluoksetyny (demetylofluoksetyna).

Eliminacja

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

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 częstotliwości 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. Nie znane 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 odwracalny.

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 /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 Al/PCV po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.

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

Bez szczególnych 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.10.1995
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO