

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoksetyna EGIS, 20 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera fluoksetyny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 20 mg fluoksetyny (*Fluoxetinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka produktu leczniczego Fluoksetyna EGIS 20 mg zawiera 146,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki koloru zielonego (wielkość 3), wypełnione białym lub prawie białym proszkiem bez zapachu lub prawie bez zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Epizody dużej depresji.
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.
- Bulimia (żarłoczność psychiczna): fluoksetyna jest wskazana jako uzupełnienie psychoterapii w celu zahamowania napadów żarłoczności i częstości stosowania zabiegów przeczyszczających.

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i starsze

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

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

odbywać się stopniowo w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta tak, aby otrzymywał najmniejszą skuteczną dawkę.

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ang. OCD)

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

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

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

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

Dorośli i - wszystkie wskazania

Dorośli: zalecana dawka może być zwiększona lub zmniejszona. Dawki ponad 80 mg/dobę nie były systematycznie oceniane.

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

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

Osoby w podeszłym wieku: przy zwiększaniu dawki zalecana jest ostrożność, a dawka dobową nie powinna na ogół przekraczać 40 mg. Maksymalną zalecaną dawką jest 60 mg/dobę.

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

U pacjentów pediatrycznych, którzy odpowiadają na leczenie, po 6 miesiącach należy ponownie rozważyć konieczność jego kontynuowania. Jeżeli po 9 tygodniach nie występuje efekt kliniczny, konieczność leczenia powinna być ponownie rozważona.

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

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

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

Inhibitory monoaminooksydazy: opisywano przypadki poważnych i czasami śmiertelnych reakcji u pacjentów otrzymujących SSRI w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI) i u pacjentów, którzy ostatnio otrzymywali SSRI i rozpoczęli przyjmowanie MAOI. Leczenie fluoksetyną można rozpocząć najwcześniej po 2 tygodniach od odstawienia nieodwracalnego MAOI i następnego dnia po odstawieniu odwracalnego MAOI-A.

Niektóre przypadki wykazywały cechy zespołu serotoninowego (który może przypominać i zostać diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). U takich pacjentów korzystne bywa zastosowanie cyproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność, drgawki kloniczne mięśni, niestabilność autonomiczna z możliwymi gwałtownymi wahaniami oznak życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość i krańcowe pobudzenie, postępujące do majaczenia i śpiączki. Dlatego fluoksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z nieselektywnym MAOI. Podobnie, powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni po odstawieniu fluoksetyny przed rozpoczęciem leczenia MAOI. Jeżeli fluoksetyna jest przepisywana przewlekłe i (lub) w dużej dawce, należy rozważyć zachowanie dłuższej przerwy.

Nie jest zalecane kojarzenie fluoksetyny z odwracalnym MAOI (np. moklobemidem).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka i reakcje alergiczne: opisywano wysypkę, reakcje anafilaktyczne i postępujące reakcje ogólnoustrojowe, czasami poważne (dotyczące skóry, nerek, wątroby i płuc). Po pojawieniu się wysypki lub innych objawów alergicznych, o nieznanym etiologii, należy fluoksetynę odstawić.

Drgawki: drgawki są potencjalnym działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy leczenie fluoksetyną rozpoczynać ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki. Lek należy odstawić, jeżeli u pacjenta wystąpią drgawki lub zwiększy się ich częstość. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi drgawkami/epilepsją, a pacjenci z kontrolowaną epilepsją powinni być ściśle monitorowani.

Mania: leki przeciwdepresyjne powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z manią/hipomanią w wywiadzie. Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy odstawić fluoksetynę u każdego pacjenta, u którego zaczyna się faza manii.

Czynność wątroby/nerek: fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę i wydalana przez nerki. Mniejsza dawka, np. dawkowanie co drugi dzień, jest zalecane u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Po zastosowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 2 miesiące, pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej: GFR <10 ml/min) wymagający dializoterapii, nie wykazywali różnic pod względem stężenia fluoksetyny lub norfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną o prawidłowej czynności nerek.

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

Choroba serca: u 312 pacjentów, którzy otrzymywali fluoksetynę w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą nie obserwowano w EKG zaburzeń przewodzenia, które prowadziłyby do bloku serca. Jednak doświadczenie kliniczne w ostrej chorobie serca jest ograniczone, dlatego zalecana jest ostrożność.

Zmniejszenie masy ciała: występuje u pacjentów otrzymujących fluoksetynę, lecz jest zazwyczaj proporcjonalne do masy ciała przed leczeniem.

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne: depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, autoagresji i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni być ściśle monitorowani do czasu uzyskania remisji. Z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może wzrastać we wczesnych etapach zdrowienia.

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

Wiadomo, że u pacjentów z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie, pacjentów z nasilonymi wyobrażeniami dotyczącymi samobójstwa przed rozpoczęciem leczenia ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych jest większe i powinni być ściśle monitorowani w czasie leczenia. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z chorobami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród pacjentów w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą placebo.

Podczas początkowej fazy leczenia i w razie zmiany leków wskazane jest ściśle monitorowanie pacjentów, szczególnie pacjentów z wysokim ryzykiem. 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.

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

Objawy odstawienia obserwowane przy odstawieniu SSRI

Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia są częste, szczególnie gdy odstawienie jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po zakończeniu leczenia występowały u około 60% pacjentów zarówno w grupie fluoksetyny, jak i w grupie placebo. U 17 % pacjentów z grupy fluoksetyny i u 12% z grupy placebo działania niepożądane były ciężkie.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki leku oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej obserwowane objawy to zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), astenia, pobudzenie i lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia oraz bóle głowy. Na ogół objawy są łagodne lub umiarkowane, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych paru dni po przerwaniu leczenia. Zwykle objawy te są samoograniczające i ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów utrzymują się dłużej (przez 2-3 miesiące). Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie fluoksetyny przez okres co najmniej 2 tygodni, w zależności od potrzeby pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny”, punkt 4.2).

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

Leczenie elektrowstrząsami (ECT): istnieją rzadkie doniesienia na temat przedłużonych drgawek u pacjentów leczonych fluoksetyną otrzymujących terapię ECT, dlatego zalecana jest ostrożność.

Dziurawiec: zwiększenie efektów serotonergicznych, takich jak zespół serotoninowy, może wystąpić w razie łącznego stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*).

W rzadkich wypadkach opisywano rozwój zespołu serotoninowego lub złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, szczególnie gdy były podawane z innymi lekami serotonergicznymi (między innymi L-tryptofanem) i (lub) lekami neuroleptycznymi. Ze względu na to, że zespoły te mogą wywołać objawy potencjalnie zagrażające życiu, należy przerwać leczenie fluoksetyną, jeśli wystąpią objawy takie 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.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia: w badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję,

zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo.

U dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat fluoksetynę należy stosować tylko w leczeniu epizodów depresji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, nie należy stosować produktu w innych wskazaniach. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 5.3).

W trwającym 19 tygodni badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie wzrostu oraz przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną (patrz punkt 4.8). Nie ustalono, czy wpłynie to na osiągnięcie prawidłowego wzrostu po osiągnięciu dojrzałości. Nie można wykluczyć opóźnienia pokwitania (patrz punkt 5.3 i punkt 4.8). Z tego względu podczas leczenia fluoksetyną oraz po jego zakończeniu konieczne jest monitorowanie wzrostu i przebiegu pokwitania (wzrost, masa ciała i punktacja Tannera). W razie spowolnienia któregośkolwiek z tych parametrów, należy rozważyć skierowanie do pediatry.

W badaniach pediatrycznych często opisywano występowanie manii i hipomanii (patrz punkt 4.8). Z tego względu zaleca się regularne monitorowanie w celu wykrycia objawów manii i hipomanii. U pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną należy przerwać stosowanie fluoksetyny.

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

Fluoksetyna EGIS zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania: w rozważaniach dotyczących interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi (np. w wypadku zamiany fluoksetyny na inny lek przeciwdepresyjny), należy brać pod uwagę długi okres półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Inhibitory monoaminooksydazy (patrz punkt 4.3)

Połączenia niezalecane: inhibitory MAO-A (patrz punkt 4.3).

Połączenia wymagające ostrożności: inhibitory MAO-B (selegilina): ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.

Fenytoina: obserwowano zmiany stężenia produktu we krwi w przypadku skojarzonego leczenia z fluoksetyną. W niektórych wypadkach występowały objawy toksyczności. Wskazane jest ostrożne zwiększanie dawki produktu stosowanego w leczeniu skojarzonym i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Produkty o działaniu serotoninergicznym: stosowanie w skojarzeniu z produktami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, tryptany) może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Stosowanie w skojarzeniu z tryptanami niesie dodatkowe ryzyko skurczu tętnic wieńcowych i nadciśnienia tętniczego.

Lit i tryptofan: zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy w skojarzeniu z litem lub tryptofanem, dlatego równoczesne leczenie fluoksetyną i wymienionymi lekami należy podejmować ostrożnie.

W przypadku stosowania fluoksetyny w skojarzeniu z litem należy starannie i częściej monitorować stan kliniczny pacjenta.

Izoenzym CYP2D6: ponieważ metabolizm fluoksetyny (podobnie jak trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny) przebiega z udziałem izoenzymu CYP2D6, należącego do enzymów wątrobowych układu cytochromu, jednoczesne stosowanie leków również metabolizowanych przez ten układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji. Jednoczesne stosowanie z lekami metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP2D6, charakteryzującymi się wąskim indeksem terapeutycznym (takimi jak flekainid, enkainid, karbamazepina i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), należy rozpoczynać od mniejszych dawek, a dawki wcześniej stosowane odpowiednio zmniejszyć. Podobnie należy postąpić, jeżeli pacjent przyjmował fluoksetynę w ciągu poprzednich 5 tygodni.

Dane pochodzące z literatury świadczą o farmakokinetycznej interakcji pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfemem, wykazując 65-75% redukcję stężeń osoczowych jednej z aktywniejszych postaci tamoksyfenu, tj. endoksyfenu. Donoszono o zmniejszonej skuteczności tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych SSRI. Skoro nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy, gdy tylko to możliwe, unikać jego jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym fluoksetyną) (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: w przypadku stosowania fluoksetyny w skojarzeniu z produktami przeciwzakrzepowymi 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 leczonych warfaryną należy starannie kontrolować parametry układu krzepnięcia podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia fluoksetyną (patrz punkt 4.4).

Leczenie elektrowstrząsami: zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na rzadkie doniesienia dotyczące przedłużonych napadów drgawkowych u pacjentów leczonych fluoksetyną, u których stosowano terapię elektrowstrząsami.

Alkohol: w formalnych badaniach fluoksetyna nie zwiększała stężeń alkoholu we krwi i nie nasilała jego działania. Jednak nie zaleca się połączenia produktów z grupy SSRI z alkoholem.

Preparaty z dziurawca: podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, mogą występować interakcje farmakodynamiczne między fluoksetyną i ziołowymi preparatami z dziurawca (*Hypericum perforatum*), które mogą prowadzić do nasilenia działań niepożądanych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/kwas acetylosalicylowy i inne produkty przeciwplatekcyjne: może wystąpić interakcja farmakodynamiczna między fluoksetyną i produktami z grupy NLPZ lub kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie fluoksetyny z lekami z grupy NLPZ lub kwasem acetylosalicylowym może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 4.4).

Może być też zwiększenie ryzyka krwawień, podczas stosowania SSRI w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, jak pochodne kwasu salicylowego, NLPZ, nietypowe leki przeciwpyschotyczne, fenotiazyny oraz większość trójpierścieniowych produktów przeciwdepresyjnych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

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 (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

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

Podczas stosowania fluoksetyny w okresie ciąży, należy zachować ostrożność, zwłaszcza w końcowym okresie ciąży lub bezpośrednio przed porodem, ze względu na działanie opisywane u noworodków (takie jak drażliwość, drżenie, zmniejszenie napięcia mięśni, uporczywy płacz, zaburzenia ssania i snu). Opisane objawy mogą wskazywać na zespół serotoninowy lub odstawienia. Czas, jaki upływa do momentu pojawienia się tych objawów oraz czas ich trwania mogą być związane z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4 do 6 dni) i jej czynnego metabolitu (4 do 16 dni).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podaną częstość występowania działań niepożądanych określono wg następujących kategorii:

Rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;

Bardzo rzadko: $< 1/10000$ w tym pojedyncze przypadki.

Nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych mogą się zmniejszać w miarę kontynuowania leczenia i na ogół nie prowadzą do jego przerwania.

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, obserwowano następujące działania niepożądane.

Zaburzenia układu immunologicznego:

nadwrażliwość (np. świąd, wysypka, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, zapalenie naczyń, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą, obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

hiponatremia (w tym stężenie sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l) odnotowywana rzadko i wydaje się przemijać po odstawieniu fluoksetyny. Niektóre przypadki mogą być wynikiem zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących diuretyki oraz pacjentów o zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej o innej etiologii.

Anoreksja.

Zaburzenia psychiczne:

zaburzenia snu (np. nieprawidłowy przebieg snu, bezsenność), stany euforii, omamy, epizody maniakalne, stany splątania, pobudzenie, niepokój i objawy pochodne (np. nerwowość), zaburzenia koncentracji i procesów myślowych (np. depersonalizacja), ataki paniki, myśli i zachowania samobójcze (te objawy mogą wynikać z choroby podstawowej). Przypadki myśli samobójczych oraz zachowań samobójczych opisywano podczas terapii fluoksetyną lub tuż po odstawieniu tego leku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

ból głowy, zawroty głowy, ospałość, przemijające nieprawidłowe ruchy (np. drżenia pęczkowe, ataksja, drgawki kloniczne mięśni), drgawki i, rzadko, niepokój psychomotoryczny/akatyzya (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko - zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka:

nieprawidłowe widzenie (np. zamazane widzenie, rozszerzenie źrenic)

Zaburzenia naczyniowe:

rozszerzenie naczyń krwionośnych, niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego:

zapalenie gardła, duszność; rzadko - zdarzenia płucne (włącznie z procesami zapalnymi o zróżnicowanej histopatologii i/lub zwłóknienie). Duszność może być tylko objawem poprzedzającym. Ziewanie.

Zaburzenia żołądka i jelit:

biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, utrudnione połykanie, zaburzenia smaku, suchość w ustach. Rzadko - krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

rzadko - nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby; bardzo rzadko - idiosynkratyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

łysienie, nadmierna potliwość, krwawe wylewy podskórne, epizody fotouczuleniowe i, bardzo rzadko, rumień wielopostaciowy mogący rozwinąć się w zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella). Rzadko - krwawienia w obrębie skóry (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

zatrzymanie moczu, wzrost częstości oddawania moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

zaburzenia seksualne (opóźniona ejakulacja lub jej brak, anorgazmia), priapizm, mlekotok. Rzadko - krwawienia z dróg rodnych (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

zmęczenie, dreszcze. Rzadko - krwawienia ze skóry lub błon śluzowych (patrz punkt 4.4)

Działanie związane z grupą leku

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

Objawy odstawienia obserwowane po odstawieniu fluoksetyny

Przerwanie stosowania fluoksetyny często powoduje objawy odstawienia. Zawroty głowy, zaburzenia sensoryczne (włącznie z parestezją), zaburzenia snu (włącznie z bezsennością i intensywnymi snami), osłabienie, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy należą do najczęściej opisywanych reakcji. Na ogół objawy są łagodne do umiarkowanych i samoograniczające, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone (patrz punkt 4.4). Dlatego, gdy leczenie fluoksetyną nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie lub zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.4): w klinicznych badaniach pediatrycznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) i wrogość obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie placebo.

Bezpieczeństwo fluoksetyny nie było systematycznie badane w leczeniu przewlekłym dłuższym niż 19 tygodni.

W klinicznych badaniach pediatrycznych zgłaszano reakcje maniakalne, włącznie z manią i hipomanią (2,6% pacjentów leczonych fluoksetyną w porównaniu z 0% w kontroli leczonych placebo) prowadzące do odstawienia leku w większości przypadków. U tych pacjentów nie występowały wcześniej epizody hipomanii/manii.

Po 19 tygodniach leczenia u pacjentów pediatrycznych otrzymujących fluoksetynę średnie zwiększenie wzrostu wynosiło o 1,1 cm ($p = 0,004$), a zmniejszenie masy ciała o 1,1 kg ($p = 0,008$) w porównaniu z otrzymującymi placebo. Opisywano pojedyncze przypadki opóźnienia wzrostu podczas klinicznego stosowania produktu leczniczego.

W praktyce pediatrycznej opisano także pojedyncze przypadki działań niepożądanych, wskazujących na opóźnienie dojrzewania płciowego lub występowanie dysfunkcji płciowych (patrz punkt 5.3).

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

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny zazwyczaj mają łagodny przebieg. Objawy przedawkowania obejmowały nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowych zaburzeń rytmu do zatrzymania pracy serca, zaburzenia czynności płuc i objawy zaburzeń czynności OUN wahające się od pobudzenia do śpiączki. Zgony spowodowane przedawkowaniem fluoksetyny były bardzo rzadkie. Zalecane jest monitorowanie oznak sercowych i

życiowych razem z ogólnym leczeniem objawowym wspomagającym. Nie jest znana swoista odtrutka.

Uzyskanie korzystnych efektów po zastosowaniu wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest mało prawdopodobne. Podanie węgla aktywnego, który można zastosować w połączeniu z sorbitolem, może być równie lub bardziej skuteczne niż spowodowanie wymiotów lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. W przypadku pacjentów, którzy zażyli nadmierną ilość trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego i którzy stosowali równocześnie lub niedawno zakończyli stosowanie fluoksetyny, może zachodzić konieczność przedłużenia okresu ścisłej obserwacji lekarskiej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.
Kod ATC: N06A B03.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Bulimia: w krótkotrwałych badaniach (poniżej 16 tygodni) u pacjentów ambulatoryjnych spełniających kryteria bulimii według DSM-III-R wykazano, że fluoksetyna w dawce 60 mg/dobę jest znacznie bardziej skuteczna niż placebo w redukowaniu objadania się i prowokowania wymiotów.

Nie można jednak wyciągnąć wniosków odnośnie długotrwałej skuteczności.

Dwa badania kontrolowane placebo przeprowadzono na pacjentkach spełniających kryteria diagnostyczne przedmiesiączkowych zaburzeń nastroju (ang. PMDD) według DSM-IV. Pacjentki włączano do badania, jeżeli występujące u nich objawy były na tyle nasilone, by zaburzać funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz związki z innymi ludźmi. Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne zostały wykluczone z udziału. W pierwszym badaniu, w którym przez 6

cykli w sposób ciągły podawano lek w dawce 20 mg na dobę, zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (drażliwość, lęk i dysforia). W drugim badaniu, w którym przez 3 cykle stosowano dawkowanie przerywane w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni), zaobserwowano poprawę w odniesieniu do głównego parametru skuteczności (wynik w skali Daily Record of Severity of Problems - codzienna ocena nasilenia zaburzeń). Na podstawie tych badań nie można jednak wyciągać definitywnych wniosków na temat skuteczności i czasu trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Epizody dużej depresji (dzieci i młodzież):

Przeprowadzono badania porównawcze względem placebo z udziałem dzieci w wieku powyżej 8 lat i młodzieży. W dwóch krótkotrwałych badaniach decydujących wykazano istotnie większą skuteczność działania fluoksetyny w dawce 20 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmniejszenia całkowitej liczby punktów w poprawionej skali oceny depresji wieku dziecięcego (Childhood Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R) oraz w skali ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I). Uczestniczący w obydwu badaniach pacjenci w ocenie doświadczonych psychiatrów dziecięcych spełniali kryteria DSM-III lub DSM-IV dla dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego podczas trzech różnych ocen. Skuteczność działania fluoksetyny w badaniach może zależeć od udziału wybranej populacji pacjentów (osoby, u których objawy nie ustąpiły samoistnie w ciągu 3-5 tygodni, a depresja utrzymywała się w warunkach znacznego zainteresowania). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fluoksetyny w okresie dłuższym niż 9 tygodni są ograniczone. Zwykle skuteczność działania fluoksetyny była niewielka. W jednym z dwóch decydujących badań stwierdzono większą w sposób statystycznie istotny różnicę w zakresie wskaźnika odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy określony jako zmniejszenie punktacji w skali CDRS-R o 30%) (58% dla fluoksetyny względem 32% dla placebo, $P=0,013$ oraz 65% dla fluoksetyny względem 54% dla placebo, $P=0,093$). W obydwu tych badaniach średnia bezwzględna zmiana punktacji w skali CDRS-R od punktu wyjścia do punktu końcowego wynosiła 20 dla fluoksetyny względem 11 dla placebo, $P=0,002$ oraz 22 dla fluoksetyny względem 15 dla placebo, $P<0,001$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: fluoksetyna jest dobrze absorbowana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność.

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

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

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach toksykologicznych na młodych szczurach CD, podawanie 30 mg/kg/dobę chlorowodoru fluoksetyny w 21 do 90 dni po urodzeniu powodowało nieodwracalną degenerację i martwicę jąder, wakuolizację nabłonka najądrzy, niedojrzałość i brak aktywności dróg rodnych samic oraz zmniejszoną płodność. Opóźnienia dojrzałości płciowej występowały u samców (10 i 30 mg/kg/dobę) i samic (30 mg/kg/dobę). Znaczenie tych faktów dla ludzi jest nieznane. Szczury, którym podawano 30 mg/kg, wykazywały także zmniejszoną długość kości udowej w porównaniu z kontrolą oraz degenerację, martwicę i regenerację mięśni szkieletowych. Dla dawki 10 mg/kg/dobę stężenia w osoczu osiąmane u zwierząt były około 0,8 do 8,8 razy większe (fluoksetyna) i 3,6 do 23 razy większe, norfluoksetyna, niż stężenia zwykle obserwowane u dzieci. Dla dawki 3 mg/kg/dobę, stężenia w osoczu osiąmane u zwierząt były około 0,04 do 0,5 razy większe (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1 razy większe (norfluoksetyna) niż stężenia zwykle osiąmane u dzieci.

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

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

Badania na dorosłych zwierzętach

W badaniach nad rozrodem szczurów dotyczących drugiego pokolenia, fluoksetyna nie wykazywała niekorzystnego wpływu na kojarzenie ani na płodność szczurów, nie działała 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

Krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, mikrokrystaliczna celuloza, laktoza jednowodna (146,6 mg).
Powłoczka kapsułki: indygotyna (E132), żółcień chinolinowa (E104), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelatyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 lub 28 kapsułek w blistrach z folii PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC,
H-1106 Budapeszt,
Keresztúri út 30-38,
Węgry

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

16703

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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