

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluoxetine Vitabalans 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera chlorowodorek fluoksetyny w ilości odpowiadającej 20 mg fluoksetyny. Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasno zielona, okrągła, wypukła tabletka z linią podziału, o średnicy 9 mm.

Tabletki można dzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Epizody dużej depresji
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
- Bulimia nervosa: fluoksetyna wskazana jest jako uzupełnienie psychoterapii w celu złagodzenia napadów gwałtownego objadania się i zmniejszenia częstotliwości czynności przeczyszczających.

Dzieci od 8 roku życia i młodzież:

- Epizody dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli brak odpowiedzi na psychoterapię po 4-6 sesjach terapeutycznych. Leki przeciwdepresyjne powinny być podawane dzieciom i młodym osobom cierpiącym na depresję o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego tylko w połączeniu z jednoczesną terapią psychologiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Epizody dużej depresji

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka dobową to 20 mg. Dawkę należy dostosować, jeśli konieczne, w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne.

Pomimo zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanego ze stosowaniem większych dawek, przy braku właściwej odpowiedzi klinicznej podczas stosowania 20 mg, dawka może być stopniowo zwiększana do maksymalnie 60 mg (patrz punkt 5.1). Dostosowywanie dawki powinno odbywać się ostrożnie, indywidualnie dla każdego pacjenta, aby utrzymać najmniejszą efektywną dawkę.

Pacjenci cierpiący na depresję powinni być leczeni przez okres co najmniej 6 miesięcy aby mieć

pewność, że są oni wolni od objawów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka dobową to 20 mg. Pomimo zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanego ze stosowaniem wyższych dawek, jeśli po 2 tygodniach odpowiedź terapeutyczna na leczenie 20 mg będzie niewystarczająca, dawka może być zwiększana stopniowo do maksymalnie 60 mg.

Jeśli po 10 tygodniach leczenia nie obserwuje się poprawy, należy ponownie rozważyć leczenie fluoksetyną. W przypadku uzyskania korzystnej odpowiedzi terapeutycznej, leczenie można kontynuować w dawce dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Pomimo, że brak jest systematycznych badań, które odpowiedzą na pytanie dotyczące długości terapii fluoksetyną, to ze względu na przewlekły charakter zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych wydaje się uzasadniona kontynuacja leczenia przez 10 tygodni u pacjentów reagujących na leczenie. Zmiany dawkowania należy przeprowadzać ostrożnie i indywidualnie dla każdego pacjenta, aby utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia. Niektórzy lekarze zalecają równoczesne korzystanie z psychoterapii behawioralnej u pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie farmakologiczne.

Nie dowiedziono długotrwałej (powyżej 24 tygodni) skuteczności leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Bulimia nervosa

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: zalecana dobową dawką to 60 mg. Nie wykazano długotrwałej (powyżej 3 miesięcy) skuteczności w bulimii.

Wszystkie wskazania

Dorośli: zalecana dawka może być zmniejszana i zwiększana. Dawki powyżej 80 mg nie były systematycznie oceniane.

Fluoksetyna może być podawana w dawce pojedynczej lub podzielonej, podczas lub między posiłkami.

Po zaprzestaniu stosowania leku, substancja czynna pozostaje w organizmie przez kilka tygodni. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku rozpoczynania lub przerywania leczenia.

Dzieci od 8 roku życia i młodzież (epizody dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego)

Leczenie należy rozpocząć oraz kontynuować je pod specjalistycznym nadzorem. Dawka początkowa to 10 mg na dobę. Dostosowanie dawki powinno następować ostrożnie, na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, aby utrzymać najniższą skuteczną dawkę.

Po 1 do 2 tygodni, dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące stosowania dawek wyższych niż 20 mg na dobę jest minimalne. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku przez 9 tygodni.

Dzieci o małej masie ciała

Ze względu na większe stężenie osocza u dzieci z małą masą ciała, działanie terapeutyczne można osiągnąć stosując mniejsze dawki (patrz punkt 5.2).

Dla pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiła odpowiedź terapeutyczna, należy rozważyć konieczność kontynuowania leczenia po 6 miesiącach stosowania. Jeśli przez 9 tygodni stosowania nie osiągnięto korzyści klinicznej, należy ponownie rozważyć konieczność leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki, a dawka dobową nie powinna być większa

niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka to 60 mg na dobę.

U pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2) lub pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące wchodzić w interakcje z fluoksetyną (patrz punkt 4.5), należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki lub mniejszą częstotliwość stosowania (np. 20 mg co drugi dzień).

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu stosowania fluoksetyny

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Aby zakończyć leczenie fluoksetyną należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienych (patrz punkt 4.4 i 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszenia dawki lub odstawienia leku należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowy sposób.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fluoksetynę lub jakikolwiek inny składnik leku.

Inhibitory monoaminooksydazy

Opisywano przypadki ciężkich, czasem powodujących reakcji niepożądanych u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno zakończyli leczenie lekiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO. Leczenie fluoksetyną należy rozpocząć najwcześniej po upływie 2 tygodni od odstawienia nieodwracalnego inhibitora MAO i dzień po odstawieniu odwracalnego inhibitora MAO-A, z wyjątkiem linezolidu, kiedy to stosowanie fluoksetyny można rozpocząć po minimum 2 dniach po odstawieniu linezolidu.

W niektórych przypadkach występowały objawy przypominające zespół serotonionowy (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). Pacjenci, u których występują tego typu reakcje, mogą odnieść korzyść z zastosowania ciproheptadyny lub dantrolenu. Do objawów interakcji z inhibitorami MAO należą: hipertermia, sztywność mięśni, mikronie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość i krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę.

Z tego względu przeciwwskazane jest stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem MAO. Podobnie, po zakończeniu leczenia fluoksetyną należy odczekać co najmniej 5 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora MAO. Jeśli fluoksetyna stosowana była długotrwale i (lub) w dużych dawkach, należy rozważyć zachowanie dłuższej przerwy.

Skojarzone stosowanie fluoksetyny z odwracalnym inhibitorem MAO (np. moklobemid, linezolid, chlorek metylotioniniowy (błękit metylenowy; środek do wisuzalizacji stosowany przed zabierami operacyjnymi, odwracalny nieselektywny inhibitor MAO)) nie jest zalecane. Leczenie fluoksetyną można rozpocząć następnego dnia po odstawieniu odwracalnego inhibitora MAO.

W wyjątkowych okolicznościach, lizezolid (antybiotyk będący odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) można stosować w połączeniu z fluoksetyną ale zapewniając możliwość dokładnej obserwacji objawów zespołu serotoninowego i kontroli ciśnienia krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia

W badaniach klinicznych, zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) i wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż u grupy stosującej placebo. Fluoksetyna może być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat tylko w leczeniu epizodów dużej depresji o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego i nie może być stosowana w innych wskazaniach. Jeśli, ze

względów klinicznych zapadanie jednak decyzja o podjęciu leczenia, pacjent powinien być dokładnie monitorowany czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze. Dodatkowo, istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące długoterminowego wpływu na bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży włączając wpływ na wzrost, dojrzewanie płciowe i poznawcze oraz rozwój emocjonalny i behawioralny (patrz punkt 5.3).

W 19-tygodniowym badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie przyrostu wzrostu i masy ciała u dzieci i młodzieży leczonej fluoksetyną (patrz punkt 4.8). Nie ustalono czy jest to efekt uzyskania normalnego dorosłego wzrostu. Możliwości opóźnienia w uzyskaniu dojrzałości płciowej nie można wykluczyć (patrz punkt 5.3 i 4.8). Wzrost i rozwój płciowy (wzrost, masa ciała i stadia TANNER'a) powinny być monitorowane w trakcie i po zakończeniu leczenia fluoksetyną. Jeśli również jest spowolniony, należy rozważyć konsultację z lekarzem pediatrą.

W badaniach klinicznych często raportowano o wstępowaniu objawów manii i manii o słabym nasileniu (patrz punkt 4.8). Dlatego też zalecana jest regularna obserwacja pod względem wystąpienia epizodów manii i hipomanii. Należy przerwać stosowanie fluoksetyny jeśli pacjent wchodzi w fazę maniakalną.

Ważne jest, aby lekarz przepisujący lek przedyskutował zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania fluoksetyny z dzieckiem lub młodą osobą i (lub) jego opiekunami.

Wysypka i reakcje alergiczne

Opisywano wysypkę, reakcje rzekomoanafilaktyczne i postępujące reakcje ogólnoustrojowe, niekiedy o ciężkim przebiegu (dotyczące skóry, nerek, wątroby i płuc). W przypadku pojawienia się wysypki lub innych reakcji alergicznych o niezidentyfikowanej etiologii, fluoksetynę należy odstawić.

Napady drgawkowe

Napady drgawkowe stanowią potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwdepresyjnymi. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, leczenie fluoksetyną należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady drgawkowe lub zwiększy się ich częstota. Należy unikać stosowania fluoksetyny u pacjentów z niestabilnymi napadami lub niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy dokładnie monitorować.

Mania

Leki przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

Czynność wątroby i/lub nerek

Fluoksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest mniejsza dawka, np. podawanie leku co drugi dzień. Po zastosowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 2 miesiące, pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) wymagający dializoterapii, nie wykazywali różnic pod względem stężenia fluoksetyny lub nurfluoksetyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną o prawidłowej czynności nerek.

Tamoksifen

Fluoksetyna, potencjalny inhibitor CYP2D6, może prowadzić do zmniejszenia stężenia endoksifenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksifenu. Dlatego też, jeśli jest to możliwe, nie należy stosować fluoksetyny podczas leczenia tamoksifenem (patrz punkt 4.5).

Choroby serca

U 312 pacjentów otrzymujących fluoksetynę w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą nie obserwowano zaburzeń przewodzenia prowadzących do bloku serca widocznego w zapisie EKG. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne w przypadku ostrych chorób serca, zalecana jest ostrożność.

Zmniejszenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących fluoksetynę może występować zmniejszenie masy ciała, jednak jest ono zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała.

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie preparatami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemiczną. 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 lub myśli samobójcze lub pogorszenie objawów klinicznych

Depresji towarzyszy zwiększone ryzyko występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni lub przez dłuższy okres leczenia i pacjentów należy ściśle monitorować aż do wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wykazuje, iż ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się fluoksetynę, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Dodatkowo, objawy te mogą współwystępować z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący w znacznym stopniu myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia wykazują większe ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i prób samobójczych, i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia. Meta analizy kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u osób dorosłych z zaburzeniami psychiatrycznymi wykazują zwiększone ryzyko zachowań samobójczych podczas stosowania leków antydepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów poniżej 25 roku życia.

Terapii powinna towarzyszyć ścisła kontrola pacjentów, głównie tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym etapie leczenia i po zmianie dawkowania. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie monitorowania jakiegokolwiek pogorszenia klinicznego, ewentualnych zachowań lub myśli samobójczych i niezwykłych zmian w zachowaniu i o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, gdy tylko pojawią się takie objawy.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluoksetyny wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub przykrym stanem niepokoju ruchowego i potrzebą poruszania się, którym zwykle towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Bardzo prawdopodobne jest wystąpienie tych objawów w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których objawy te się rozwijają.

Objawy odsawienne po przerwaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Objawy odstawiennne po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych, działania niepożądane występujące po odstawieniu obserwowano u 60% pacjentów zarówno w grupie stosującej fluoksetynę jak i placebo. Z tych działań niepożądanych, 17% w grupie z fluoksetyną i 12% grupie z placebo miało przebieg ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), astenia, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy. Na ogół objawy

te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą mieć cięższy przebieg. Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki fluoksetyny przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienne obserwowane po odstawianiu”, punkt 4.2).

Krwotoki

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania leków z grupy SSRI. Wybroczyny występowały niezbyt często podczas stosowania fluoksetyny. Rzadko opisywano inne objawy krwotoczne (np. krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego lub inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych). Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, szczególnie jeśli stosują jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe neuroleptyki, tj. kłozapina, fenotiazyna, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie.

Rozszerzenie źrenic

Podczas stosowania fluoksetyny zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic; dlatego też należy zachować ostrożność przepisując fluoksetynę pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub pacjentom, u których występuje ryzyko ostrej postaci jaskry z wąskim kątem przesączania.

Leczenie elektrowstrząsami

Zalecana jest ostrożność ze względu na rzadko występujące doniesienia o występowaniu przedłużonych napadów drgawkowych u pacjentów otrzymujących fluoksetynę, u których stosowano terapię elektrowstrząsową.

Dziurawiec

W przypadku jednoczesnego stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i preparatów dziurawca (*Hypericum perforatum*) może występować nasilenie działań serotoninergicznych, takich jak zespół serotoninowy.

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem fluoksetyną opisywano rozwój zespołu serotoninowego lub zdarzeń przypominających złośliwy zespół neuroleptyczny, zwłaszcza gdy fluoksetyna była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym (m.in. L-tryptofan) i (lub) z neuroleptykami. Ponieważ zespoły te mogą powodować zagrożenie życia, leczenie fluoksetyną należy przerwać jeśli takie zdarzenia (charakteryzujące się grupą objawów, takich jak hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę) wystąpią i wdrożyć podtrzymujące leczenie objawowe.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Okres półtrwania

W rozważaniach dotyczących interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych z innymi lekami (np. w przypadku zmiany fluoksetyny na inny lek przeciwdepresyjny), należy brać pod uwagę długi okres półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Inhibitory monoaminoooksydazy

Nie zalecane skojarzenie:

Inhibitory MAO-A lub linezolid (antybiotyk – odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO) (patrz punkt 4.3)

Zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu: Inhibitory MAO-B (seligilina): ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.

Fenytoina

Obserwowano zmiany stężenia leku we krwi w przypadku skojarzonego leczenia z fluoksetyną. Wskazane jest zachowanie ostrożności podczas dostosowywania dawki dołączonego leku i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Leki o działaniu serotoninergicznym

Stosowanie z lekami 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

Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy w skojarzeniu z litem lub tryptofanem, dlatego równoczesne leczenie fluoksetyną i wymienionymi lekami należy przeprowadzać ostrożnie. W przypadku stosowania fluoksetyny w skojarzeniu z litem należy dokładniej i częściej monitorować stan kliniczny pacjenta.

Izoenzym CYP2D6

Ponieważ metabolizm fluoksetyny (podobnie jak trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i innych selektywnych serotoninowych leków przeciwdepresyjnych) przebiega z udziałem izoenzymu CYP2D6, należącego do wątrobowego układu cytochromu, jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez ten sam układ enzymatyczny może prowadzić do interakcji. Jednoczesne stosowanie z lekami metabolizowanymi głównie przez ten izoenzym i mającymi wąski indeks terapeutyczny (takimi jak flekainid, enkainid, karbamazepina i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), należy rozpocząć od najmniejszych dawek lub dawki wcześniej stosowane odpowiednio zmniejszyć. Podobnie należy postąpić, jeżeli pacjent przyjmował fluoksetynę w ciągu poprzednich 5 tygodni.

W literaturze opisano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksifenem, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia jednego z bardziej czynnych form tamoksifenu, tj. endoksifenu, w osoczu. W niektórych badaniach obserwowano zmniejszoną skuteczność tamoksifenu podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Jako że nie można wykluczyć ograniczonego działania tamoksifenu, nie należy stosować go jednocześnie z potencjalnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym fluoksetyną), jeśli możliwe (patrz punkt 4.4).

Fluoksetyna może zaburzać metabolizm niektórych leków przeciwpsychotycznych poprzez hamowanie CYP2D6 i odwrotnie (niektóre leki przeciwpsychotyczne mogą zaburzać metabolizm fluoksetyny). Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania skojarzonego.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania fluoksetyny w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi niezbyt często opisywano zmienione działanie przeciwzakrzepowe (parametry laboratoryjne i (lub) oznaki i objawy kliniczne) o niestałym obrazie, ale obejmujące zwiększone krwawienie. U pacjentów leczonych warfaryną należy dokładnie kontrolować parametry układu krzepnięcia podczas rozpoczynania lub zakończenia leczenia fluoksetyną (patrz punkt 4.4 Krwotoki).

Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne (NLPZ) / kwas acetylosalicylowy i inne leki przeciwplatekcyjne

Wystąpić mogą farmakodynamiczne interakcje z lekami z grupy NLPZ / kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie fluoksetyny i NLPZ / kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia krwawień (patrz punkt 4.4 Krwotoki).

Potencjalnie zwiększone ryzyko krwawień może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z innymi lekami przeciwzakrzepowymi lub atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, fenotiazynami i większością trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (patrz punkt.4.4).

Leki przeciwpsychotyczne

Jednoczesne stosowanie klozapiny może prowadzić do zwiększenia stężenia klozapiny w surowicy. Dlatego należy zachować ostrożność jeśli fluoksetyna stosowana jest jednocześnie z klozapiną oraz kontrolować stężenie klozapiny w surowicy aby uniknąć nadmiernej koncentracji i ciężkich działań niepożądanych.

Leczenie elektrowstrząsami

Zalecana jest ostrożność ze względu na rzadko występujące doniesienia o występowaniu przedłużonych napadów drgawkowych u pacjentów otrzymujących fluoksetynę, u których stosowano terapię elektrowstrząsową.

Alkohol

W badaniach formalnych fluoksetyna nie zwiększała stężenia alkoholu we krwi i nie nasilała jego działania. Jednak stosowanie leków z grupy SSRI z alkoholem nie jest zalecane.

Dziurawiec

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, mogą występować interakcje farmakodynamiczne między fluoksetyną i ziołowymi preparatami dziurawca (*Hypericum perforatum*), które mogą prowadzić do nasilenia działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Dane na zwierzętach wykazały, że fluoksetyna może wpływać na jakość spermy (patrz punkt 5.3.). Z raportów z badań na ludziach wynika, że niektóre leki z grupy SSRI wykazały, że wpływ na jakość spermy jest odwracalny. Wpływ na płodność ludzi nie został do tej pory zaobserwowany.

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, iż ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u dzieci, jeśli matki stosowały fluoksetynę w czasie ciąży, wynosi 2/100 w porównaniu do oczekiwanego prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji generalnej wynoszącego 1/100.

Dane epidemiologiczne sugerowały, iż stosowanie leków z grupy SSRI w czasie ciąży, szczególnie w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko to w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji generalnej występują 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Ponadto, pomimo, że fluoksetyna może być stosowana w czasie ciąży, ostrożność jest wskazana, szczególnie podczas stosowania w zaawansowanej ciąży lub bezpośrednio przed porodem, ze względu na następujące skutki opisywane u noworodków: drażliwość, drżenie, zmniejszone napięcie mięśni, uporczywy płacz, zaburzenia ssania i snu. Opisywane objawy mogą być oznaką działania serotoninergicznego lub zespołu odstawiennego. Czas do wystąpienia tych objawów i czas ich utrzymywania się może być związany z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (4-16 dni).

Laktacja

Wiadomo, że fluoksetyna i jej metabolit, norfluoksetyna, przenikają do mleka kobiecego. Opisywano działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią. Jeżeli leczenie fluoksetyną uznane jest za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jednak w przypadku, gdy kobieta kontynuuje karmienie piersią, lekarz powinien przepisać najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych jest następująca:

- 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 $< 1/1\ 000$),
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- Nie znana (nie może być oszacowana na podstawie posiadanych danych)

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: inne objawy krwotoczne (np. krwawienia z dróg rodnych i przewodu pokarmowego, inne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, wybroczyny)

Nie znana: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość (np. świąd, wysypka, pokrzywka, reakcje rzekomoanafilaktyczne, zapalenie naczyń, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą, obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.3 i 4.4)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: anoreksja

Zaburzenie psychiczne

Często: niepokój i objawy towarzyszące (np. nerwowość), zaburzenia snu (np. niezwykle sny, bezsenność), zmęczenie (np. senność, ospałość), euforia, pobudzenie

Niezbyt często: reakcje maniakalne, zaburzenia koncentracji i procesów myślowych (np. depersonalizacja), ataki paniki, splątanie

Bardzo rzadko: halucynacje, myśli i zachowania samobójcze (objawy te mogą należeć do zasadniczych objawów choroby). Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych raportowano podczas terapii fluoksetyną lub zaraz po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie układu nerwowego:

Często: ból głowy

Niezbyt często: przemijające ruchy mimowolne (np. drgania, ataksja, drżenie, mioklonie), zawroty głowy

Rzadko: napady drgawkowe i niepokój psychoruchowy / akatyzyja (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy

Nie znana: dysfemia

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia (nieostre widzenie, rozszerzone źrenice)

Zaburzenia ucha i błędnika

Nie znana: szumy uszne

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: rozszerzenie naczyń krwionośnych, niedociśnienie orostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zapalenie gardła, duszność, ziewanie

Rzadko: zdarzenia ze strony płuc (w tym procesy zapalne o różnym obrazie histopatologicznym i/lub zwłóknienie). Jedynym objawem poprzedzającym może być duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zaburzenia połykania, zaburzenia smaku, suchość w ustach

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: idiosynkratyczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, potliwość, świąd

Niezbyt często: pokrzywka, łysienie, wrażliwość na światło

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy mogący rozwinąć się w zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczno-rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zwiększona częstotliwość oddawania moczu, zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: zaburzenia seksualne (opóźniony lub brak wytrysku, anorgazmia), przewlekła erekcja, mlekotok

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: dreszcze

Badania laboratoryjne

Rzadko: zmiany w wynikach testów wątrobowych, odwracalna hiponatremia (w tym stężenie sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l)

W niektórych przypadkach powodem zaburzeń był zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Większość przypadków dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów stosujących leki moczopędne lub w inny sposób zmniejszających objętość płynów.

Badania epidemiologiczne, głównie przeprowadzone wśród pacjentów powyżej 50 lat wykazują

zwiększone ryzyko łamliwości kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka jest nieznan.

Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu fluoksetyny

Odstawienie fluoksetyny często prowadzi do objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), astenia, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia, ból głowy. Na ogół objawy te mają lekkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej (patrz punkt 4.4). W przypadku, gdy stosowanie fluoksetyny nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe odstawienie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.4)

W pediatrycznych badaniach klinicznych, wśród dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) częściej niż u grupy stosującej placebo (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania fluoksetyny nie było systematycznie badane dla długo trwającego, powyżej 19 tygodni, leczenia. W pediatrycznych badaniach klinicznych obserwowano reakcje maniakalne, włączając manię i hipomanię (2,6% pacjentów leczonych fluoksetyną kontra 0% pacjentów stosujących placebo), prowadzące do przerwania leczenia w większości przypadków. U tych pacjentów nie występowały wcześniej epizody manii/hipomanii.

Po 19 tygodniach leczenia, u dzieci stosujących fluoksetynę podczas badań klinicznych zaobserwowano zmniejszenie przyrostu wzrostu o 1,1 cm ($P=0,004$) i wagi o 1,1 kg ($P=0,008$) w porównaniu z dziećmi przyjmującymi placebo. Donoszono również o pojedynczych przypadkach opóźnienia wzrostu.

W pediatrycznych badaniach klinicznych obserwowano pojedyncze przypadki działań niepożądanych wskazujących na opóźnione dojrzewanie płciowe lub dysfunkcje seksualne (patrz punkt 5.3).

Z pediatrycznych badań klinicznych wynika, iż stosowaniu fluoksetyny towarzyszy obniżony poziom fosfatazy alkalicznej.

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają przeważnie łagodny przebieg. Objawy przedawkowania to nudności, wymioty, napady drgawkowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowych zaburzeń rytmu do zatrzymania serca, zaburzenia czynności płuc i objawy zaburzeń OUN wahające się od pobudzenia do śpiączki. Zgony związane z przedawkowaniem samej fluoksetyny były niezwykle rzadkie. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych w połączeniu z ogólnym postępowaniem objawowym i podtrzymującym. Brak specyficznego antidotum.

Uzyskanie korzystnych efektów po zastosowaniu wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest mało prawdopodobne. Podanie węgla aktywowanego, 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, konieczne może być wydłużenie okresu ścisłej obserwacji lekarskiej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakokinetyczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
Kod ATC – N06AB03

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i na tym polega prawdopodobnie mechanizm jej działania. Fluoksetyna nie ma praktycznie żadnego powinowactwa do innych receptorów, takich jak receptory alfa-1, alfa-2 i beta-adrenergiczne, serotoninergergiczne, dopaminergiczne, histaminergiczne (H1), muskarynowe i GABA.

Epizody dużej depresji: u pacjentów z epizodami dużej depresji prowadzono badania kliniczne w porównaniu z placebo i aktywną kontrolą. Fluoksetyna wykazywała znacząco większą skuteczność w porównaniu z placebo według pomiarów w skali Hamiltona (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: z badań dotyczących stałej dawki stosowanej u pacjentów z dużą depresją wynika płaska krzywa odpowiedzi na dawkę, co świadczy o braku korzystnego wpływu na skuteczność stosowania wyższych niż zalecane dawek. Jednakże, z klinicznego doświadczenia wynika, iż stosowanie wyższych dawek może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: w krótkotrwałych badaniach (krótszych niż 24 tygodnie), fluoksetyna wykazywała znacząco większą skuteczność w porównaniu z placebo. Efekt terapeutyczny występował po dawce 20 mg na dobę, a większe dawki (40 mg i 60 mg na dobę) powodowały większy odsetek odpowiedzi. W badaniach długoterminowych (trzy badania krótkotrwałe z fazą przedłużoną i badanie dotyczące profilaktyki nawrotów) nie wykazano skuteczności.

Bulimia nervosa: w krótkotrwałych badaniach (krótszych niż 16 tygodni) u pacjentów spełniających kryteria DSM-III-R dla bulimii, fluoksetyna w dawce 60 mg na dobę wykazywała znacząco większą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmniejszenia napadów gwałtownego objadania się i częstotliwości czynności przeczyszczających. Nie można jednak wyciągnąć wniosków odnośnie długotrwałej skuteczności.

Dwa badania kontrolowane placebo przeprowadzono u pacjentek spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV dla przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (PMDD). Pacjentki włączono 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, niepokoje 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 (w skali Daily Record of Severity of Problems – codzienna ocena nasilenia zaburzeń).

Na podstawie tych badań nie można jednak wyciągnąć definitywnych wniosków na temat skuteczności i czasu trwania leczenia.

Epizody dużej depresji (dzieci i młodzież): badania kliniczne wśród dzieci i młodzieży powyżej 8 roku życia prowadzone były w porównaniu z placebo. W dwóch krótkotrwałych badaniach podstawowych wykazano, iż fluoksetyna w dawce 20 mg jest znacząco bardziej efektywna niż placebo, co pokazuje spadek w skali CDRS-R (Childhood Depression Rating Scale-Revised) i CGI-I (Clinical global Impression of Improvement). W obydwu badaniach, pacjenci spełnili kryteria dla epizodów dużej depresji (DSM-III lub DSM-IV) według trzech różnych badań przeprowadzonych przez praktykujących psychiatrów dziecięcych. Skuteczność w badaniach nad fluoksetyną może zależeć od

włączenia selektywnej populacji pacjentów (jeden, który spontanicznie nie wrócił do zdrowia przez okres 3-5 tygodni i którego depresja utrzymywała się pomimo starannej opieki). Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w ciągu 9 tygodni. Ogólnie, skuteczność fluoksetyny była skromna. Wskaźnik odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowano jako 30% spadek w skali CDRS-R) wykazał statystycznie znaczące różnice w jednym z dwóch podstawowych badań (58% dla fluoksetyny i 32% dla placebo, $P=0,013$; oraz 65% dla fluoksetyny i 54% dla placebo, $P=0,093$). W tych dwóch badaniach, średnie absolutne zmiany w CDRS-R od punktu wyjściowego do pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiły 20 dla fluoksetyny i 11 dla placebo, $P=0,002$; oraz 22 dla fluoksetyny i 155 dla placebo, $P<0,001$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fluoksetyna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność.

Dystrybucja

Fluoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 95%) i jest rozlegle dystrybuowana (objętość dystrybucji: 20 do 40 l/kg). Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się po kilkutygodniowym stosowaniu leku. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po długotrwałym stosowaniu zbliżone jest do wartości obserwowanych po 4 do 5 tygodniach.

Metabolizm

Fluoksetyna charakteryzuje się nieliniowym profilem farmakokinetycznym, z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest zwykle w ciągu 6 do 8 godzin po podaniu leku. Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przy udziale polimorficznego enzymu CYP2D6. Fluoksetyna jest głównie metabolizowana w wątrobie do aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (demetylofluoksetyny), w procesie demetylacji.

Wydalenie

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 5-6 tygodni po przerwaniu leczenia. Wydalenie odbywa się przede wszystkim (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna wydzielana jest mleka mlekiem matki.

Grupy ryzyka

Pacjenci w podeszłym wieku: parametry kinetyczne nie ulegają zmianie u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież: średnie stężenie fluoksetyny u dzieci jest 2-krotnie wyższe niż obserwowane u młodzieży a norfluoksetyny 1,5-krotnie wyższe. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym zależy od masy ciała i jest wyższe u dzieci z mniejszą masą ciała (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów, fluoksetyna i norfluoksetyna gromadzą się intensywnie po wielokrotnym zastosowaniu doustnym; stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskano po 3-4 tygodniach stosowaniu zalecanych dziennych dawek.

Niewydolność wątroby: w przypadku niewydolności wątroby (marskość alkoholowa) okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny wydłużają się odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub częstotści podawania.

Niewydolność nerek: po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny u pacjentów z lekką, umiarkowaną lub całkowitą (bezmocz) niewydolnością nerek, parametry kinetyczne nie uległy zmianie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak w przypadku wielokrotnego dawkowania można obserwować zwiększenie wartości plateau dla stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego ani mutagennego.

Badania na zwierzętach dorosłych

W badaniu nad reprodukcją u II generacji szczurów fluoksetyna nie powodowała negatywnego wpływu na kojarzenie się w pary czy płodność szczurów, nie była teratogenna oraz nie wpływała na wzrost, rozwój lub parametry rozrodcze u potomstwa. Stężenia podawanych dawek w diecie odpowiadały w przybliżeniu 1,5, 3,9 i 9,7 mg fluoksetyny/ kg masy ciała. U samców myszy, którym codziennie przez 3 miesiące podawano fluoksetynę w dawce odpowiadającej w przybliżeniu 31 mg/kg stwierdzono zmniejszenie masy jąder i zaburzenia spermatogenezy. Jednak ten poziom dawki przekraczał maksymalną tolerowaną dawkę (MTD), gdyż widoczne były istotne objawy toksyczności. W badaniach toksykologicznych na młodych osobnikach szczurów, podawanie 30 mg/kg/dzień fluoksetyny chlorowodoru od 21 do 90 dnia po porodzie skutkowało trwałym zwyrodnieniem jąder i martwicą, najądrzowa wakuolizacja nabłonkowa, niedojrzałość i nieaktywność układu rozrodczego żeńskiego i zmniejszona płodność. Opóźnienie w dojrzewaniu płciowym występowało u osobników męskich (10 i 30 mg/kg/dzień) i żeńskich (30 mg/kg/dzień). Znaczenie tych wyników dla człowieka jest nieznane. U szczurów, którym aplikowano 30 mg/kg, występowało skrócenie długości kości udowej w porównaniu z osobnikami kontrolnymi oraz zwyrodnienie mięśni szkieletowych, martwicę i regenerację. Przy dawce 10 mg/kg/dzień, stężenie w osoczu osiągnięte u zwierząt osiągało od 0,8 do 8,8 (fluoksetyna) i 3,6 do 23,2 (norfluoksetyna) krotność wielkości obserwowanych u pacjentów pediatrycznych. Przy dawce 3 mg/kg/dzień, stężenie w osoczu osiągnięte u zwierząt osiągało od 0,04 do 0,5 (fluoksetyna) i 0,3 do 2,1 (norfluoksetyna) krotność wielkości obserwowanych u pacjentów pediatrycznych.

W badaniach na młodych osobnikach myszy wykazano, że zahamowanie transporterów serotoniny zapobiega przyrostowi kostnienia. Działanie to wydaje się być potwierdzone przez wyniki z badań klinicznych. Nie ustalono czy to działanie jest przemijające.

Inne badanie na młodych osobnikach myszy (lek podawany od 4 do 21 dnia po urodzeniu) wskazało, iż zahamowanie transportera serotoninowego wywołuje długotrwały wpływ na zachowanie myszy. Brak jest informacji czy działanie to jest przemijające. Kliniczne znaczenie tego działania nie zostało ustalone.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty

Indygotyna, lak

Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 20, 30, 60 lub 100 tabletek w blistrze (PVC/Al).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finlandia
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

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

20324

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

2013-06-26

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013.10.11