

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seronil, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu, w tym sacharoza i gliceryna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe podługne tabletki, powlekane, z rowkiem dzielącym, o rozmiarach 5 x 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Duża depresja.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Bulimia nervosa: jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Depresja

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: 20 mg/dobę do 60 mg/dobę. Dawka 20 mg/dobę jest zalecaną dawką początkową. Choć po większych dawkach może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych, można rozważyć zwiększenie dawki po trzech tygodniach stosowania, jeśli nie występuje reakcja na leczenie.

Zgodnie z deklaracją zgodności WHO, farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne winno być kontynuowane przez okres co najmniej 6 miesięcy.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: 20 mg/dobę do 60 mg/dobę. Dawka 20 mg/dobę jest zalecaną dawką początkową. Choć po większych dawkach może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych, można rozważyć zwiększenie dawki po dwóch tygodniach stosowania, jeśli nie występuje reakcja na leczenie. Jeśli nie obserwuje się poprawy w okresie 10 tygodni, należy ponownie rozważyć leczenie fluoksetyną. Jeśli uzyskano dobrą reakcję terapeutyczną, leczenie należy

kontynuować w dawkach dostosowanych indywidualnie do potrzeb pacjenta. Choć nie ma badań systematycznych, dotyczących długości trwania leczenia fluoksetyną, a zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła, można rozważyć kontynuowanie leczenia przez okres dłuższy niż 10 tygodni u pacjentów dobrze reagujących na lek. Dostosowanie dawki powinno odbywać się ostrożnie i w sposób indywidualny w oparciu o dane dotyczące konkretnego pacjenta tak, aby utrzymywać leczenie najmniejszą skuteczną dawką. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Klinicyści zalecają równoczesną psychoterapię behawioralną u pacjentów dobrze reagujących na leczenie farmakologiczne.

Skuteczność długoterminowa (ponad 24 tygodnie) nie została wykazana w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Bulimia nervosa

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: Zalecana jest dawka 60 mg/dobę. Nie wykazano skuteczności długoterminowej (ponad 3 miesiące) w przypadku leczenia bulimii.

Dorośli - wszystkie wskazania: Zalecana dawka może być zwiększana lub zmniejszana. Dawki powyżej 80 mg/dobę nie zostały poddane ocenie klinicznej.

Fluoksetyna może być podawana w postaci jednej dawki lub dawek podzielonych przyjmowanych podczas posiłków lub między posiłkami.

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

Dzieci: Stosowanie fluoksetyny u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia.

Osoby w podeszłym wieku: Zalecana jest szczególna ostrożność w przypadku zwiększania dawki, na ogół dawka dobową nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg/dobę.

Mniejsze lub rzadziej stosowane dawkowanie (np. 20 mg co drugi dzień) powinny zostać rozważone w przypadku pacjentów z zaburzeniami wątroby (patrz punkt 5.2), lub w przypadku pacjentów, u których równocześnie stosowane leki mogą wykazywać interakcje z produktem Seronil (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu stosowania produktu Seronil: Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie produktem Seronil dawkę należy stopniowo zmniejszać w okresie co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia pojawiają 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 produktu.

Inhibitory monoaminooksydazy: Opisywano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO), a także u pacjentów, którzy przerwali stosowanie leku z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO. Leczenie fluoksetyną można rozpocząć po upływie 2 tygodni po definitywnym zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO.

Pewne przypadki przypominały objawy zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny). U pacjentów doświadczających takich reakcji mogą być skuteczne cyproheptadyna lub dantrolen. Objawy interakcji leku z inhibitorami MAO to: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego - dezorientacja, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w stan delirium i śpiączki.

Z tych względów przeciwwskazane jest stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem MAO. Powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni od przerywania leczenia fluoksetyną do rozpoczęcia stosowania inhibitora MAO. Jeśli fluoksetyna jest przepisywana do długotrwałego leczenia i (lub) w dużych dawkach, należy rozważyć dłuższą przerwę..

Leczenie fluoksetyną można rozpocząć w następnym dniu po przerywaniu podawania odwracalnego inhibitora MAO (np. moklobemidu). Skojarzenie tych leków nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Wysypka i reakcje alergiczne: Opisywano wysypkę, reakcje anafilaktoidalne oraz postępujące objawy ogólne, czasami poważne (dotyczące skóry, nerek, wątroby lub płuc). Jeśli wystąpi wysypka lub inne objawy alergii, dla których nie można ustalić alternatywnej etiologii, leczenie fluoksetyną należy przerwać.

Środki ostrożności

Napady padaczkowe: Napady padaczkowe stanowią potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwdepresyjnymi. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetyna powinna być ostrożnie wprowadzana u pacjentów zgłaszających w wywiadzie napady drgawek. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego rozwiną się stany padaczkowe, lub jeśli występuje zwiększenie częstotliwości napadów. Stosowania fluoksetyny należy unikać u pacjentów z niestabilną padaczką, natomiast pacjentów z kontrolowaną padaczką należy dokładnie monitorować.

Mania: Leki przeciwdepresyjne powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów, u których wcześniej występowała mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fluoksetyny należy przerwać u pacjentów wchodzących w fazę maniakalną.

Czynność wątroby/nerek: Fluoksetyna ulega znacznemu metabolizowaniu w wątrobie i jest wydalana przez nerki. Stosowanie mniejszych dawek, np. co drugi dzień, zaleca się pacjentom ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Podczas podawania fluoksetyny w dawce 20 mg/dobę przez okres 2 miesięcy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min) wymagających dializy stężenia w osoczu fluoksetyny lub norfluoksetyny były takie same, jak u osób z grupy kontrolnej o prawidłowej czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Choroby serca: W badaniach EKG u 312 pacjentów, którzy otrzymywali fluoksetynę w badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą, nie obserwowano anomalii przewodzenia, która powodowałaby blok serca. Jednakże, doświadczenia kliniczne dotyczące ostrej niewydolności serca są ograniczone, zalecane jest więc zachowanie ostrożności.

Zmniejszenie masy ciała: U pacjentów stosujących fluoksetynę może wystąpić zmniejszenie masy ciała, zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała.

Cukrzyca: U pacjentów z cukrzycą leczenie produktami z grupy SSRI może zmieniać zdolność organizmu do kontroli stężenia glukozy. Podczas leczenia fluoksetyną występowała hipoglikemia, natomiast hiperglikemia pojawiała się po zaprzestaniu leczenia. Może okazać się konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących.

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 jej wystąpienia. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest fluoksetyna, 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 uważnie 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 niepokojem subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożliwością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których takie objawy wystąpią, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Objawy odstawienia obserwowane w przypadku przerwania leczenia lekami z grupy SSRI: Objawy odstawienia występują często w przypadku przerwania leczenia, zwłaszcza gdy leczenie przetrwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane występowały po przerwaniu leczenia u około 60% pacjentów w grupie stosującej fluoksetynę oraz w grupie placebo 17 % zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki.

Ryzyko wystąpienia objawów 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 Seronil (patrz podpunkt "Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu stosowania produktu Seronil", punkt 4.2)

Krwotoki: Istnieją raporty dotyczące wylewów w obrębie skóry, takich jak wybroczyny oraz plamica, związanych z lekami z grupy SSRI. Wybroczyny opisywano jako zjawisko nieczęste podczas leczenia fluoksetyną. Inne krwawienia (np. krwawienia z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry lub śluzówki) były opisywane rzadko. Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów stosujących leki z grupy SSRI, szczególnie w skojarzeniu z doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi, lekami o znanym działaniu zaburzającym czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina), fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NSAID – ang. nonsteroidal anti-inflammatory drugs]) lub inne leki, które mogą zwiększyć ryzyko krwawienia, a także u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie.

Terapia elektrowstrząsami: Istnieją rzadkie doniesienia o przedłużających się napadach drgawkowych u pacjentów stosujących fluoksetynę i poddawanych leczeniu elektrowstrząsami, dlatego zalecana jest ostrożność.

Dziurawiec zwyczajny: Może dojść do nasilenia działania serotonergicznego, objawiającego się jako zespół serotoninowy, jeśli selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) stosowane są razem (patrz punkt 4.5).

Rzadko opisywano zespół serotoninowy lub objawy podobne do objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania z innymi lekami serotonergicznymi (między innymi L-tryptofanem) i (lub) neuroleptycznymi. Ponieważ zespoły te mogą wywołać stany potencjalnie zagrażające życiu (charakterystyczne są takimi objawami jak: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego - splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie postępujące do delirium i śpiączki), należy przerwać wówczas leczenie fluoksetyną i rozpocząć leczenie objawowe (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jedna tabletka produktu Seronil 10 mg zawiera 0,55 mg sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego leku.

Tabletki zawierają również glicerynę. Ponieważ duże dawki gliceryny mogą powodować bóle głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę, powinno się unikać przedawkowania. Mannitol (53,8 mg/tabł) zawarty w tabletkach w przypadku dużych dawek może powodować łagodny efekt przeczyszczający.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Okres półtrwania: Rozpatrując farmakodynamikę lub farmakokinetykę interakcji między lekami (np. zmieniając fluoksetynę na inny środek przeciwdepresyjny), należy pamiętać o długim okresie półtrwania zarówno fluoksetyny jak i norfluoksetyny (patrz punkt 5.2).

Inhibitory monoaminoooksydazy: (patrz punkt 4.3)

Niezalecane skojarzenia leków:

IMAO-A (patrz punkt 4.3)

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności:

IMAO-B (selegilina): ryzyko zespołu serotoninowego. Zaleca się kliniczne monitorowanie.

Fenytoina: Obserwowano zmiany stężeń we krwi podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną. W pewnych przypadkach występują objawy toksyczności. Należy rozważyć stosowanie zachowawczych schematów dawkowania podawanego jednocześnie leku oraz rozważyć kontrolowanie stanu klinicznego.

Leki serotoninerгіczne: Jednoczesne podawanie fluoksetyny z lekami serotoninerгіcznymi (np. tramadol, tryptany) może zwiększać ryzyko zespołu serotoninowego. Stosowanie z tryptanami niesie ze sobą dodatkowe ryzyko zwężenia naczyń wieńcowych oraz nadciśnienia.

Lit i tryptofan: Istnieją doniesienia dotyczące wystąpienia zespołu serotoninowego, kiedy leki z grupy SSRI były podawane z litem lub tryptofanem. Dlatego decyzję o równoczesnym stosowaniu fluoksetyny z tymi środkami należy podejmować ze szczególną ostrożnością. Kiedy fluoksetyna jest stosowana w skojarzeniu z litem, wymagana jest bardziej ścisła i częstsza kontrola.

Izoenzym CYP2D6: Ponieważ metabolizm fluoksetyny (podobnie jak trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i innych leków przeciwdepresyjnych selektywnych względem serotoniny) przebiega przy udziale wątrobowego układu izoenzymu cytochromu CYP2D6, jednoczesna terapia lekami, które także są metabolizowane przez ten układ enzymatyczny, może prowadzić do interakcji między lekami. Jednoczesne leczenie lekami metabolizowanymi głównie przez ten izoenzym, mającymi wąski wskaźnik terapeutyczny (takimi jak flekainid, enkainid, karbamazepina i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), należy rozpoczynać (lub dostosować) od dawek z najniższego zakresu dawkowania. Interakcje z neuroleptykami są także możliwe, gdyż fluoksetyna może hamować ich metabolizm. Stosowanie fluoksetyny może zwiększać tym samym stężenie kłozapiny w osoczu i powodować znaczące klinicznie interakcje. Ma to także zastosowanie, jeśli fluoksetyna była przyjmowana w okresie ostatnich 5 tygodni.

Doustne środki przeciwzakrzepowe: Po jednoczesnym stosowaniu fluoksetyny z doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi opisywano zmienione działanie przeciwzakrzepowe (wartości laboratoryjne i (lub) oznaki i objawy kliniczne) niewykazujące spójnego modelu, w tym wzmożone krwawienie. Pacjenci leczeni warfaryną powinni mieć badaną krzepliwość krwi podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia fluoksetyną (patrz punkt 4.4, Krwotoki).

Terapia elektrowstrząsami: Istnieją rzadkie doniesienia o przedłużających się napadach drgawkowych u pacjentów stosujących fluoksetynę i poddawanych leczeniu elektrowstrząsami, dlatego zalecana jest ostrożność.

Leki przeciwwirusowe: Przypadki wskazują, że leczenie skojarzone fluoksetyną i lekami przeciwwirusowymi takimi jak: ritonawir, sakinawir i efawirenz może być związane ze zwiększonym ryzykiem zespołu serotoninowego.

Alkohol: W formalnych testach fluoksetyna nie zwiększała stężenia alkoholu we krwi ani nie wzmacniała działania alkoholu. Jednak podczas leczenia lekami z grupy SSRI picie alkoholu nie jest zalecane.

Dziurawiec zwyczajny: Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI mogą pojawić się interakcje farmakodynamiczne pomiędzy fluoksetyną a produktem ziołowym zawierającym dziurawiec (*Hypericum perforatum*). Interakcje te mogą nasilać niepożądane działania leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują, iż stosowanie fluoksetyny w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia u dziecka wad układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm tego działania jest nieznany. Ogólne dane sugerują, iż ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u dzieci, których matki stosowały fluoksetynę w czasie ciąży, wnosi 2/100 w porównaniu do spodziewanego prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji ogólnej 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 u noworodka (PPHN – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko to

w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występują 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Dane dotyczące dużej liczby przypadków, kiedy płód był narażony na działanie leku, nie wskazują na działanie teratogenne fluoksetyny. Fluoksetyna może być stosowana podczas ciąży, lecz z należyтыми środkami ostrożności, szczególnie w ciąży zaawansowanej lub tuż przed akcją porodową, ponieważ donoszono o następujących objawach u noworodków: drażliwość, drżenie, hipotonia, ciągły płacz, trudności ze ssaniem i snem. Objawy te mogą wskazywać albo na wpływ serotoninergetyczny, albo na zespół odstawienny. Czas wystąpienia oraz trwania tych objawów może być związany z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (4-16 dni).

Karmienie piersią:

Fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna są wydzielane z ludzkim mlekiem. Opisywano niepożądane działania tych substancji u niemowląt karmionych piersią. Jeśli leczenie fluoksetyną jest uznawane za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jednakże, jeśli karmienie piersią jest kontynuowane, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.

Płodność:

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

Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choć wykazano, że fluoksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych u zdrowych ochotników, każdy lek psychoaktywny może zaburzać zdolność oceny oraz umiejętności. Pacjentom należy zalecić unikanie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn aż do chwili, gdy będą pewni, że ich zachowanie nie uległo zaburzeniu.

4.8 Działania niepożądane

Intensywność oraz częstość działań niepożądanych może zmniejszać się wraz z czasem trwania leczenia i zwykle nie jest konieczne zaprzestanie leczenia.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono w następujących przedziałach: 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 ($< 1/10\,000$), częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	wybroczyny i inne krwawienia (np. krwawienie z dróg rodnych, krwawienie z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry lub śluzówki)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	rzadko	odwracalna hiponatremia (w tym stężenie sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l) wynikała prawdopodobnie z zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących diuretyki lub takich, u których w inny sposób dochodzi do zmniejszenia objętości płynów.

Zaburzenia psychiczne	często	niepokój oraz związane z nim objawy (np. nerwowość), zaburzenia snu (np. marzenia senne o wyjątkowej treści, bezsenność), osłabienie, anoreksja, uczucie zmęczenia (np. senność, ospałość), euforia, pobudzenie
	niezbyt często	reakcje maniakalne, zaburzenia koncentracji oraz procesów myślowych (np. depersonalizacja), napady paniki (objawy te mogą wynikać z choroby podstawowej), splątanie
	bardzo rzadko, łącznie z pojedynczymi przypadkami	omamy
Zaburzenia układu nerwowego	często	bóle głowy, zawroty głowy
	niezbyt często	przemijające zaburzenia ruchowe (np. drżenie, ataksja, tiki, kloniczne drgawki mięśni), napady drgawek i niepokój psychoruchowy, splątanie, ziewanie
	bardzo rzadko, łącznie z pojedynczymi przypadkami	zespół serotoninowy
Zaburzenia oka	często	zaburzenia widzenia (np. zamazane widzenie, rozszerzenie źrenic)
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	rozszerzenie naczyń, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	zapalenie gardła, duszność
	rzadko	objawy płucne (w tym procesy zapalne o różnej histopatologii i (lub) zwłóknienie), duszność może być jedynym objawem.
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaburzenia żołądka i jelit (np. biegunka, nudności, wymioty, dyspepsja, dysfagia, zaburzenia smaku), suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	rzadko	zaburzenie czynności wątroby, idiosynkratyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka, pocenie się, świąd
	niezbyt często	pokrzywka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia kości	bardzo rzadko, łącznie z pojedynczymi przypadkami	bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	częstomocz, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	zaburzenia seksualne (opóźniona ejakulacja lub brak ejakulacji, brak orgazmu), priapizm, mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	nadwrażliwość (np. świąd, nudności, wymioty, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, reakcje podobne do objawów choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy) patrz punkt 4.3 i 4.4, dreszcze, nadwrażliwość na światło
	bardzo rzadko, łącznie z pojedynczymi przypadkami	martwica toksyczna rozplywna naskórka (zespół Lyella)

Podczas kończenia terapii opisywano objawy odstawienne związane z lekami z grupy SSRI, choć dostępne dane nie sugerują, by występowało uzależnienie. Częste objawy to: osłabienie, parestezje, bóle głowy, niepokój i nudności. Większość z nich jest łagodna i samoograniczająca. Stosowaniu fluoksetyny rzadko towarzyszyły takie objawy. Należy pamiętać, że stężenia fluoksetyny i norfluoksetyny w osoczu zmniejszają się powoli po zakończeniu leczenia.

Działania niepożądane związane z grupą leków:

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

Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka jest nieznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania samej fluoksetyny mają zwykle łagodny przebieg. Objawy przedawkowania to: nudności, wymioty, napady drgawek, zaburzenia sercowo-naczyniowe od bezobjawowej arytmii do zatrzymania pracy serca, zaburzenia czynności płuc oraz zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego - od stanu podniecenia do śpiączki. Śmiertelność spowodowana przedawkowaniem samej fluoksetyny była szczególnie rzadka. Zalecane jest monitorowanie pracy serca i oznak życiowych oraz ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Brak specyficznego antidotum.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny,
Kod ATC: N 06 AB 03.

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny. Fluoksetyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa względem innych receptorów, takich jak α_1 -, α_2 -, oraz β -adrenergicznych, serotoninergicznych, dopaminergicznych, histaminergicznych H1, muskarynowych oraz receptorów GABA.

Duża depresja: Przeprowadzono próby kliniczne u pacjentów z dużą depresją, stosując substancję czynną i kontrolę placebo. Fluoksetyna okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo według Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D). W badaniach tych fluoksetyna wywoływała znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na lek (zdefiniowane jako zmniejszenie wyniku w skali HAM-D o 50%) oraz remisji niż placebo.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: w próbach krótkoterminowych (poniżej 24 tygodni), fluoksetyna okazała się znacznie bardziej skuteczna niż placebo. Wpływ terapeutyczny zaobserwowano po dawce 20 mg/dobę, lecz po większych dawkach (40 lub 60 mg/dobę) widoczny był większy odsetek odpowiedzi na lek. W badaniach długoterminowych (rozszerzona faza trzech badań krótkoterminowych oraz badanie zapobiegania nawrotom choroby) nie wykazano skuteczności.

Bulimia nervosa: W badaniach krótkoterminowych (poniżej 16 tygodni), wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających kryteria DSM-III-R dla bulimii, fluoksetyna w dawce 60 mg/dobę okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo w zmniejszaniu napadów żarłoczości i prowokowania wymiotów. Jednak w kwestii skuteczności długoterminowej nie można wyciągać wniosków.

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 badań nie można sformułować ostatecznych wniosków w kwestii skuteczności działania i czasu trwania leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fluoksetyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Biodostępność nie jest zaburzana przez spożywanie posiłków.

Dystrybucja

Fluoksetyna jest w znacznym stopniu wiązana z białkami osocza (około 95%) i ulega szerokiej dystrybucji (objętość dystrybucji: 20–40 l/kg). Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskiwane są po kilkutygodniowym dawkowaniu. Stężenia w stanie stacjonarnym po długotrwałym stosowaniu są podobne do stężeń obserwowanych po 4-5 tygodniach.

Metabolizm

Fluoksetyna ma nieliniowy profil farmakokinetyczny z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest w około 6 do 8 godzin po podaniu. Fluoksetyna jest intensywnie metabolizowana przez enzym polimorficzny CYP2D6. Fluoksetyna jest metabolizowana w wątrobie głównie do aktywnego metabolitu norfluoksetyny (demetylofluoksetyny), przez demetylację.

Eliminacja

Okres półtrwania fluoksetyny w fazie eliminacji wynosi 4 do 6 dni a dla norfluoksetyny - 4 do 16 dni. Te długie okresy półtrwania odpowiedzialne są za obecność leku w 5-6 tygodni po zakończeniu jego podawania. Wydalanie odbywa się głównie (w około 60%) przez nerki. Fluoksetyna jest wydzielana do mleka kobiecego.

Populacje o zwiększonym ryzyku

- Osoby w podeszłym wieku:
Parametry kinetyczne nie zmieniają się u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi osobami.
- Niewydolność wątroby:
W przypadku niewydolności wątroby (alkoholowa marskość wątroby), okresy półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny są wydłużone odpowiednio do 7 i 12 dni. Należy rozważyć mniejszą dawkę lub rzadsze podawanie produktu.
- Niewydolność nerek:
Po podaniu pojedynczej dawki fluoksetyny pacjentom z łagodną, umiarkowaną lub całkowitą (anuria) niewydolnością nerek, parametry kinetyczne nie uległy zmianie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak po powtarzanym podaniu, można zaobserwować zwiększenie stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma dowodów na rakotwórczość, mutagenność lub zaburzenie płodności w badaniach *in vitro* i w badaniach laboratoryjnych na zwierzętach.

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

Badania przeprowadzone na młodych osobnikach myszy wskazują, 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

Rdzeń tabletki:

mannitol (E 421)

skrobia kukurydziana

powidon

celuloza mikrokrystaliczna

stearynian magnezu

Otoczka:

hypromeloza 6 cPs,

sacharoza,

tytanu dwutlenek (E 171),

polisorbat 80,

gliceryna 85%,

stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium:

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

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3743

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.09.1995 – pozw. nr 6376
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.12.2008 – pozw. nr R/3743

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