

Πηγή: ΕΟΦ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUMYROX - οδηγίες, από THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dumyrox® 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg μηλεϊνικής φλουβοξαμίνης (flvoxamine maleate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, με χαραγή, λευκά προς υπόλευκα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την εκτύπωση «291» και στα δύο τμήματα της μίας πλευράς.

Το δισκίο είναι διχοτομούμενο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο.
- Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Κατάθλιψη

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg ημερησίως. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 ή 100 mg, χορηγούμενα εφ' άπαξ το βράδυ. Η δοσολογία πρέπει να επανεξετάζεται και εάν είναι αναγκαίο, να αναπροσαρμόζεται μέσα σε διάστημα 3-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Παρότι πιθανόν μπορεί να υπάρξει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερες δόσεις, εάν μετά από κάποιες εβδομάδες αγωγής της συνιστώμενης δόσης παρατηρηθεί ανεπαρκής ανταπόκριση, κάποιοι ασθενείς πιθανόν να ωφεληθούν από την σταδιακή αύξηση της δόσης τους μέχρι το μέγιστο των 300 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Δόσεις έως και 150 mg μπορούν να χορηγηθούν σαν εφ' άπαξ δόση, κατά προτίμηση το βράδυ. Συνιστάται η συνολικά ημερήσια δόση άνω των 150 mg να χορηγείται σε δύο ή τρεις διηρημένες δόσεις. Για να διατηρηθούν οι ασθενείς στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να γίνονται προσεκτικά εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με κατάθλιψη πρέπει να χορηγείται αγωγή για επαρκή περίοδο τουλάχιστον 6 μηνών ώστε να διασφαλίζεται η απουσία των συμπτωμάτων.

Παιδιά/Εφηβοί

Το Dumyrox δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Dumyrox στη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Ενήλικες

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται μεταξύ 100 mg και 300 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg ημερησίως. Παρότι πιθανόν μπορεί να υπάρξει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερες δόσεις, εάν μετά από κάποιες εβδομάδες αγωγής της

συνιστώμενης δόσης παρατηρηθεί ανεπαρκής ανταπόκριση, κάποιος ασθενής πιθανόν να ωφεληθούν από τη σταδιακή αύξηση της δόσης τους μέχρι το μέγιστο των 300 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Δοσολογία μέχρι 150 mg μπορεί να ληφθεί άπαξ ημερησίως κατά προτίμηση το βράδυ ενώ δοσολογία άνω των 150 mg ημερησίως, συνιστάται όπως κατανέμεται σε 2-3 διηρημένες δόσεις. Επί καλής ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με εξατομικευμένη δοσολογία.

Παρόλο που δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να υποδεικνύουν τη διάρκεια της αγωγής με τη φλουβοξαμίνη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μια χρόνια κατάσταση που λογικά απαιτεί τη συνέχεια της αγωγής πέρα των 10 εβδομάδων για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς. Για να διατηρηθούν οι ασθενείς στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, θα πρέπει να γίνονται προσεκτικά εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δοσολογίας. Η αναγκαιότητα της αγωγής θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικώς. Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν καλά στη φαρμακοθεραπεία μερικοί κλινικοί ιατροί προτείνουν ταυτόχρονη ψυχοθεραπευτική αγωγή. Δεν έχει αποδειχθεί μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (περισσότερο από 24 εβδομάδες) σε ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

Παιδιά/Εφηβοί

Για τα παιδιά άνω των 8 ετών και τους εφήβους υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για δοσολογία έως και 100 mg δις ημερησίως επί 10 εβδομάδες. Η αρχική δόση προσδιορίζεται στα 25 mg ημερησίως, η οποία να προσανξάνεται κατά 25 mg κάθε 4-7 ημέρες, ανάλογα με την ανοχή, μέχρι να επιτευχθεί αποτελεσματική δοσολογία. Στα παιδιά η μέγιστη δοσολογία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg/ημέρα. (Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση άνω των 50 mg να δίδεται σε δύο διηρημένες δόσεις. Εάν αυτές οι δύο διηρημένες δόσεις δεν είναι ισόποσες, η μεγαλύτερη θα πρέπει να δίδεται πριν την κατάκλιση.

Συμπτώματα απόσυρσης που έχουν παρατηρηθεί κατά την διακοπή χορήγησης φλουβοξαμίνης

Θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της αγωγής. Όταν διακόπτεται η αγωγή με φλουβοξαμίνη, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά εντός μίας περιόδου τουλάχιστον μίας ή δύο εβδομάδων, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων φαρμακευτικής απόσυρσεως (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Εάν μετά από μείωση της δόσης ή από διακοπή της αγωγής εμφανιστούν αφόρητα συμπτώματα, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιστροφής στην προηγούμενη συνταγογραφούμενη δοσολογία. Επακόλουθα, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση, αλλά πιο σταδιακά.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με χαμηλές δόσεις και να παρακολουθούνται στενά.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία φλουβοξαμίνης πρέπει να καταπίνονται αμάσητα με μία ποσότητα νερού.

4.3 Αντενδείξεις

Οι συνδυασμοί των δισκίων Dumyrox με τριζανιδίνη και αναστολείς της ΜονοΑμινοΟξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η θεραπεία με τη φλουβοξαμίνη μπορεί να αρχίσει:

- δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής με μη-αναστρέψιμους αναστολείς της MAO, ή
- την επόμενη ημέρα από τη διακοπή της αγωγής με αναστρέψιμους αναστολείς της MAO (π.χ. μοκλοβεμίδη, λινεζολίδη).

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τη φλουβοξαμίνη, θα πρέπει να μεσολαβήσει κατ' ελάχιστον μία εβδομάδα πριν την έναρξη αγωγής με οποιοδήποτε αναστολέα της MAO.

Για προφυλάξεις στην εξαιρετική περίπτωση που η λινεζολίδη είναι αναγκαίο να χορηγηθεί σε συνδυασμό με τη φλουβοξαμίνη, βλέπε παράγραφο 4.4.

Τα δισκία Dumyrox δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με πιμοζίδη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία/Αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση (της νόσου). Καθώς μπορεί να μην σημειωθεί βελτίωση κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες το Dumyrox συνταγογραφείται, μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που παίρνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, θα πρέπει να παίρνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Νεαροί ενήλικες (ηλικίας 18 έως 24 ετών)

Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με την φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία.

Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιεσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φλουβοξαμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών παρά μόνον για ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Συμπεριφορά που σχετίζεται με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιδραστική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκε συχνότερα στις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν αγωγή με αντικαταθλιπτικά παρά σε εκείνους που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Αν παρόλα αυτά, βάσει της κλινικής αναγκαιότητας, ληφθεί απόφαση για χορήγηση αγωγής, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση συμπτωμάτων αυτοκτονίας.

Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη στοιχείων για τη μακροχρόνια ασφάλεια των παιδιών και των εφήβων, αναφορικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και την ανάπτυξη του γνωστικού και της συμπεριφοράς.

Γηριατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από ηλικιωμένους δεν παρέχουν ενδείξεις κλινικά σημαντικών διαφορών στη συνήθη ημερήσια δοσολογία σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Εντούτοις, η σταδιακή αύξηση της δοσολογίας πρέπει να είναι πιο αργή στους ηλικιωμένους και η δοσολογία να καθορίζεται πάντα προσεκτικά.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με χαμηλές δόσεις και να παρακολουθούνται στενά.

Η αγωγή με τη φλουβοξαμίνη σπανίως σχετίστηκε με αύξηση των ηπατικών ενζύμων που γενικά συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπτώματα απόσυρσης που έχουν παρατηρηθεί κατά την διακοπή χορήγησης φλουβοξαμίνης

Όταν η χορήγηση διακόπτεται, τα συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά, ιδιαίτερα εάν η χορήγηση διακόπτεται απότομα (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές, τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν με διακοπή της αγωγής, παρατηρήθηκαν στο 12% περίπου των ασθενών που έλαβαν αγωγή φλουβοξαμίνης, που είναι παρόμοια με την συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και δοσολογίας της αγωγής και του ρυθμού μείωσης της δοσολογίας.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα που σχετίζονται με την απόσυρση του προϊόντος είναι ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων παραισθησίας, οπτικών διαταραχών και αίσθησης ηλεκτροπληξίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση, ευερεθιστότητα, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια, κεφαλαλγία, ναυτία και/ή έμετος και διάρροια, εφίδρωση και αίσθημα παλμών, τρόμος και άγχος (βλ. παράγραφο 4.8).

Γενικά, αυτά τα συμβάματα είναι ήπιας έως μέτριας έντασης, αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά. Συνήθως παρουσιάζονται μέσα στις πρώτες ημέρες διακοπής της θεραπείας, αλλά υπάρχουν σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που ακούσια παρέλειψαν κάποια δόση.

Γενικά, τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν μόνα τους συνήθως μέσα σε διάστημα 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να διατηρηθούν επί μακρότερον (2-3 μήνες ή και περισσότερο). Επομένως, όταν διακόπτεται η αγωγή φλουβοξαμίνης, συνιστάται η δοσολογία να μειώνεται σταδιακά μέσα σε μία περίοδο εβδομάδων ή μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η φλουβοξαμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας. Η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε όποιον ασθενή μπαίνει σε μανιακή φάση.

Ακαθυσία/Ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της φλουβοξαμίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, που χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη συχνής κίνησης συνοδευόμενη από μία ανικανότητα του ασθενή να καθίσει ή να μείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής. Στους ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δοσολογίας μπορεί να είναι επιζήμια.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Παρόλο που από μελέτες με φλουβοξαμίνη σε πειραματόζωα δεν προέκυψαν φαινόμενα πρόκλησης σπασμών, συνιστάται προσοχή κατά την χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικού παροξυσμού ή εάν η συχνότητα επιληπτικών κρίσεων αυξηθεί, η αγωγή φλουβοξαμίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ανάπτυξη συνδρόμου σεροτονίνης ή συμβάματα παρόμοια με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, σχετιζόμενα με την αγωγή φλουβοξαμίνης ιδιαίτερα όταν συγχρηγείται με άλλα σεροτονινεργικά και/ή νευροληπτικά φάρμακα ή σε συνδυασμό με βουπρενορφίνη ή βουπρενορφίνη/ναλοξόνη. Καθώς αυτά τα σύνδρομα μπορεί να καταλήξουν σε δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η αγωγή φλουβοξαμίνης πρέπει να διακοπεί εάν υπάρξουν τέτοια συμβάματα (που χαρακτηρίζονται από συμπτωματολογία, όπως υπερθερμία, ακαμψία, μυόκλονος, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις στα ζωτικά σημεία, μεταβολές στην πνευματική λειτουργία που περιλαμβάνει σύγχυση, ευερεθιστότητα, ακραία διέγερση που εξελίσσεται προοδευτικά σε παραλήρημα και κώμα) και πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική συμπτωματική αγωγή.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η λινεζολίδα (ένα αντιβιοτικό που είναι ένας αναστρέψιμος και σχετικά αδύναμος μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με τη φλουβοξαμίνη υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει δυνατότητα για στενή παρακολούθηση και διαχείριση συμπτωμάτων συνδρόμου σεροτονίνης και παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Αν εμφανισθούν τα συμπτώματα, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του ενός ή και των δύο παραγόντων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όπως και με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), έχει αναφερθεί σπάνιως υπονατρίαμια που μοιάζει να είναι αναστρέψιμη όταν διακοπεί η αγωγή φλουβοξαμίνης. Μερικά περιστατικά πιθανώς οφείλονται στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Η πλειοψηφία των αναφορών αφορά ηλικιωμένους ασθενείς.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να διαταραχθεί (π.χ. υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη), ειδικά κατά τα πρώτα στάδια της αγωγής. Όταν η φλουβοξαμίνη δίδεται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η δοσολογία των αντιδιαβητικών σκευασμάτων μπορεί να χρειασθεί να προσαρμοσθεί.

Οφθαλμικές διαταραχές

Με τους SSRIs, όπως η φλουβοξαμίνη, έχει αναφερθεί συσχέτιση με μυδρίαση. Επομένως πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση φλουβοξαμίνης σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αιματολογικές διαταραχές

Κατά τη χορήγηση των SSRIs έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες αιμορραγικές διαταραχές: αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, γυναικολογική αιμορραγία, αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.6, 4.8), και άλλες αιμορραγίες του δέρματος ή των βλεννογόνων. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. άτυπα αντιψυχωτικά και φαινοδιαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs], ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη [ΜΣΑΦ]) ή φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως και σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών καταστάσεων και σε εκείνους με προδιάθεση αιμορραγίας (π.χ. θρομβοπενία ή διαταραχές πήξεως).

Καρδιακές διαταραχές

Η φλουβοξαμίνη δεν πρέπει να συγχρηγείται με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη, καθώς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο επιμήκυνσης-QT/Torsade de Pointes.

Λόγω απουσίας κλινικής εμπειρίας, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στα περιστατικά μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Δερματολογικές επιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές εκ των οποίων είναι θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθύματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο αυτών των αντιδράσεων νωρίς κατά τη διάρκεια της

θεραπείας. Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για το συνδυασμό αγωγής φλουβοξαμίνης με ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) και συνεπώς συνιστάται προσοχή.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs.

Αναστολή του κυτοχρώματος CYP 2C19

Δεδομένου ότι η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της εν μέρει από το CYP2C19, η χρήση της φλουβοξαμίνης που αναστέλλει τη δράση αυτού του ενζύμου αναμένεται να έχει ως συνέπεια την μείωση των επιπέδων του φαρμάκου του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση της φλουβοξαμίνης πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. Παράγραφο 4.5).

Πληροφορίες που σχετίζονται με έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι σεροτονινεργικές επιδράσεις της φλουβοξαμίνης μπορούν να ενισχυθούν όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων τραμαδόλης, βουπρενορφίνης, βουπρενορφίνης/ναλοξόνης, τριπτανών, λινεζολίδης, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης [SSRIs] και σκευασμάτων St. John's Wort [Υπερικού/Βαλσαμόχορτου]) και μπορεί να οδηγήσουν σε δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Η φλουβοξαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με λίθιο στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή και φαρμακο-ανθεκτική νόσο. Εντούτοις, το λίθιο (και πιθανώς επίσης και η τρυπτοφάνη) ενισχύει την σεροτονινεργική δράση της φλουβοξαμίνης. Ο συνδυασμός τους θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με σοβαρή και φαρμακο-ανθεκτική κατάθλιψη.

Σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται από του στόματος αντιπηκτικά και φλουβοξαμίνη, ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί και συνεπώς αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Όπως ισχύει και για άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, συνιστάται η αποφυγή της κατανάλωσης οινοπνεύματος στο διάστημα της θεραπείας με φλουβοξαμίνη.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης

Η φλουβοξαμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της MAO, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης, εξαιτίας του κινδύνου του συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επίδραση της φλουβοξαμίνης στον οξειδωτικό μεταβολισμό άλλων φαρμάκων

Η φλουβοξαμίνη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται από συγκεκριμένα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs). Σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες φαίνεται μία ισχυρή αναστολή των CYP1A2 και CYP2C19. Τα CYP2C9, CYP 2D6 και CYP3A4 αναστέλλονται σε μικρότερο βαθμό. Φάρμακα που μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό μέσω αυτών των ισοενζύμων μπορεί να παρουσιάζουν ανώτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δραστικής ουσίας/μεταβολίτη όταν συγχωρηγούνται με την φλουβοξαμίνη.

Στην περίπτωση των προφαρμάκων τα οποία ενεργοποιούνται από τα CYPs που αναφέρονται παραπάνω, όπως η κλοπιδογρέλη, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας/μεταβολίτη στο πλάσμα μπορεί να είναι χαμηλότερες όταν συγχωρηγούνται με φλουβοξαμίνη. Ως προφύλαξη, η συγχωρήγηση κλοπιδογρέλης και φλουβοξαμίνης πρέπει να αποθαρρύνεται.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουβοξαμίνη και αυτά τα φάρμακα πρέπει να ξεκινάει ή να προσαρμόζεται στη μικρότερη δόση του δοσολογικού εύρους τους. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα, οι επιδράσεις ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση τους να μειώνεται, εάν είναι αναγκαίο. Αυτό αφορά ιδιαίτερα φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους.

Ουσίες στενού θεραπευτικού δείκτη

Στην περίπτωση συγχωρήγησης φλουβοξαμίνης και φαρμάκων στενού θεραπευτικού δείκτη (όπως τακρίνη, θεοφυλλίνη, μεθαδόνη, μεξιλετίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και κυκλοσπορίνη) θα πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση όταν τα φάρμακα αυτά μεταβολίζονται αποκλειστικά ή από συνδυασμό κυτοχρωμάτων που αναστέλλονται από την φλουβοξαμίνη.

Εάν είναι απαραίτητο, συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων.

Λόγου του στενού θεραπευτικού δείκτη της πιμοζίδης και της γνωστής ικανότητάς της να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση πιμοζίδης και φλουβοξαμίνης αντεδείκνυται- βλέπε παράγραφο 4.3.

Επί συγχωρηγήσεως με φλουβοξαμίνη εκείνων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (π.χ. κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη) και νευροληπτικών (π.χ. κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη) που μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό διαμέσου του κυτοχρώματος P450 1A2, έχει αναφερθεί αύξηση των προηγούμενων σταθερών επιπέδων τους στο πλάσμα. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας αυτών των προϊόντων εάν ξεκινήσει αγωγή με φλουβοξαμίνη.

Τα επίπεδα των οξειδωτικώς μεταβολιζομένων βενζοδιαζεπινών στο πλάσμα (π.χ. τριαζολάμη, μιδαζολάμη, αλπραζολάμη και διαζεπάμη) είναι πιθανό να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με φλουβοξαμίνη. Η δοσολογία αυτών των βενζοδιαζεπινών θα πρέπει να μειώνεται όταν συγχωρηγούνται με φλουβοξαμίνη.

Επειδή κατά τη συγχωρήγηση με φλουβοξαμίνη οι συγκεντρώσεις της ροπινιρόλης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν και κατά συνέπεια να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερδοσολογίας, μπορεί να απαιτείται επίβλεψη και μείωση της δοσολογίας της ροπινιρόλης, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη διακοπή της αγωγής με φλουβοξαμίνη.

Επειδή οι συγκεντρώσεις της προπρανολόλης στο πλάσμα αυξάνονται σε συγχωρήγηση με τη φλουβοξαμίνη, η δοσολογία της προπρανολόλης μπορεί να χρειάζεται να μειωθεί.

Όταν η βαρφαρίνη χορηγήθηκε μαζί με φλουβοξαμίνη, οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά και οι χρόνοι προθρομβίνης παρατάθηκαν.

Περιστατικά αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεμονωμένα περιστατικά καρδιακής τοξικότητας έχουν αναφερθεί όταν η φλουβοξαμίνη συγχωρηγήθηκε με θειοριδαζίνη.

Τα επίπεδα της καφεΐνης στο πλάσμα είναι πιθανό να αυξηθούν κατά τη συγχωρήγηση με φλουβοξαμίνη. Έτσι, ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ποτών που περιέχουν καφεΐνη θα πρέπει να περιορίσουν την λήψη τους όταν χορηγείται φλουβοξαμίνη και παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από την καφεΐνη (όπως τρόμος, αίσθημα παλμών, ναυτία, ανησυχία, αϋπνία).

Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, σιλденаφίλη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Η φλουβοξαμίνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα.

Η φλουβοξαμίνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατενολόλης στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) στην κύηση, και ιδιαίτερα στην προχωρημένη κύηση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης σε νεογνά (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις. Στο γενικό πληθυσμό συμβαίνουν 1 με 2 περιστατικά PPHN ανά 1000 κυήσεις.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε πειραματόζωα αποκάλυψαν σχετιζόμενη με την αγωγή αύξηση της εμβρυοτοξικότητας (εμβρυακό θάνατο, εμβρυακές ανωμαλίες στους οφθαλμούς). Η συνάφεια των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Τα περιθώρια ασφαλείας για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή δεν είναι γνωστά (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Dumyrox δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της εγκύου απαιτεί αγωγή με φλουβοξαμίνη.

Μετά την έκθεση σε SSRI εντός του μήνα πριν από τη γέννηση, τα δεδομένα παρατήρησης υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο (λιγότερο του διπλάσιου) για αιμορραγία μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.4, 4.8).

Μετά την αγωγή φλουβοξαμίνης κατά το τελικό στάδιο της εγκυμοσύνης, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά συμπτωμάτων στέρησης σε νεογνά.

Μερικά νεογνά βιώνουν δυσκολίες σίτισης και/ή αναπνευστικές, επιληπτικές κρίσεις, θερμοκρασιακή αστάθεια, υπογλυκαιμία, τρόμο, μη φυσιολογικό μυϊκό τόνο, νευρική κούραση, κυάνωση, ευερεθιστότητα, λήθαργο, υπνηλία, έμετο, δυσκολία στην επαγωγή του ύπνου και συνεχές κλάμα μετά το τρίτο τρίμηνο έκθεσης σε SSRIs και μπορεί να απαιτείται μακροχρόνια νοσοκομειακή περίθαλψη.

Θηλασμός

Η φλουβοξαμίνη αποβάλλεται σε μικρές ποσότητες με το μητρικό γάλα και, επομένως, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το Dumyrox διαταράσσει τη γονιμότητα και των δύο φύλων. Τα περιθώρια ασφαλείας για την επίδραση αυτή δεν έχουν προσδιοριστεί. Η συνάφεια των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεδομένα από πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η φλουβοξαμίνη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Αναφορές από περιστατικά σε ανθρώπους με κάποιους SSRIs έχουν δείξει ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

Το Dumyrox δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς που επιδιώκουν να συλλάβουν, εκτός και η κλινική κατάσταση του ασθενούς απαιτεί αγωγή με φλουβοξαμίνη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φλουβοξαμίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε δόση μέχρι 150 mg. Σε υγιείς εθελοντές δεν φάνηκε καμία επίδραση στις ψυχοκινητικές ικανότητες που σχετίζονται με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά τη θεραπεία με φλουβοξαμίνη έχουν αναφερθεί περιστατικά υπνηλίας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή μέχρι να προσδιοριστεί η εξατομικευμένη αντίδραση κάθε ασθενούς στο φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες στις παρακάτω αναφερόμενες συχνότητες, συχνά σχετίζονται με την πάθηση και δεν αφορούν απαραίτητα την φαρμακευτική αγωγή. Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργάνων κατά το σύστημα MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Υπερπρολακτιναιμία, απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία				Υπονατριαιμία, σωματικό βάρος αυξημένο, σωματικό βάρος μειωμένο
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ψευδαισθήσεις, συγχυτική κατάσταση, επιθετικότητα	Μανία		Ίδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Διέγερση, νευρική τάση, άγχος, αϋπνία, υπνηλία, τρόμος, κεφαλαλγία, ζάλη	Εξωπυραμιδική διαταραχή, αταξία	Σπασμοί		Έχουν αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης, συμβάντα ομοιάζοντα σε κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, παραισθησία, δυσγευσία και σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθυσία (βλ. παράγραφο 4.4).
Οφθαλμικές διαταραχές					Γλαύκωμα, μυδρίαση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Διαταραχές ούρησης (συμπεριλαμβανομένων: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων, πολλακιουρία, νυκτουρία και ενούρηση)
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών/ταχυκαρδία				
Αγγειακές διαταραχές		(Ορθοστατική) υπόταση			Αιμορραγία (π.χ. αιμορραγία του γαστρεντερικού, γυναικολογικές αιμορραγίες, εκχύμωση, πορφύρα)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία,				

	*ναυτία, έμετος				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπέρμετρη εφίδρωση, εφίδρωση	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων: αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, κνησμός)	Αντίδραση φωτοευαισθησίας		Σύνδρομο Stevens-Johnson***/Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση***, Πολύμορφο ερύθημα***
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Αρθραλγία, μυαλγία			**Κατάγματα οστών
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μη φυσιολογική (καθυστερημένη) εκσπερμάτωση	Γαλακτόρροια		Ανοργασμία, διαταραχές εμμήνου κύκλου (όπως αμηνόρροια, υπομηνόρροια, μητρορραγία, μηνορραγία), αιμορραγία μετά τον τοκετό****
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας				Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών. (βλ. παράγραφο 4.6)

*Ναυτία, μερικές φορές συνοδευόμενη από έμετο, είναι το πιο συχνά παρατηρούμενο σύμπτωμα που σχετίζεται με την αγωγή φλουβοξαμίνης. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνήθως μειώνεται εντός των πρώτων δύο εβδομάδων αγωγής.

**Επιδράσεις της κατηγορίας φαρμάκων: Επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς 50 ετών και άνω, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών σε ασθενείς που λάμβαναν εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs). Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν το κίνδυνο είναι άγνωστος.

***Εκτιμώμενη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

****Αυτό το συμβάν έχει αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs (βλ. παράγραφο 4.4, 4.6).

Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουβοξαμίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Συμπτώματα απόσυρσης που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διακοπή χορήγησης φλουβοξαμίνης

Η διακοπή χορήγησης της φλουβοξαμίνης (κυρίως όταν είναι απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Οι πιο συχνές αναφερόμενες αντιδράσεις είναι ζάλη, διαταραχή αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης παραισθησίας, οπτικής διαταραχής και αίσθηση ηλεκτροπληξίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση και άγχος, ευερεθιστότητα, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια, ναυτία και/ή έμετος, διάρροια, εφίδρωση, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγία και τρόμος. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπιας έως

μέτριας έντασης και υποχωρούν μόνα τους, αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή να διατηρούνται επί μακρότερον. Επομένως, όταν δεν είναι πλέον αναγκαία η αγωγή φλουβοξαμίνης, συνιστάται να γίνεται βαθμιαία διακοπή με μείωση τη δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία δοκιμή διάρκειας 10 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου ήταν: αϋπνία, εξασθένιση, διέγερση, υπερκινησία, υπνηλία και δυσπεψία. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της μελέτης περιελάμβαναν: διέγερση και υπομανία.

Σε παιδιά και εφήβους έχουν αναφερθεί σπασμοί κατά την αγωγή εκτός κλινικών δοκιμών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα αφορούν γαστρεντερικές ενοχλήσεις (ναυτία, έμετο και διάρροια), υπνηλία και ζάλη. Έχουν ακόμη αναφερθεί καρδιολογικά συμβάματα (ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση), διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, σπασμοί και κόμα.

Η φλουβοξαμίνη παρουσιάζει μεγάλα περιθώρια ασφάλειας σε υπερδοσολογία. Από την εισαγωγή της στην αγορά, είναι εξαιρετικά σπάνια η αναφορά θανάτων που αποδίδονται σε υπερδοσολογία φλουβοξαμίνης μόνον. Η μεγαλύτερη καταγεγραμμένη ποσότητα φλουβοξαμίνης που έχει καταναλωθεί από ασθενή είναι 12 γραμμάρια και ο ασθενής επανήλθε πλήρως. Περιστασιακά, παρατηρήθηκαν σοβαρότερες επιπλοκές σε περιστατικά εκούσιας υπερδοσολόγησης φλουβοξαμίνης με συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο στη φλουβοξαμίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται πλύση στομάχου το ταχύτερο δυνατόν μετά την κατάποση των δισκίων και χορήγηση συμπτωματικής αγωγής. Συνιστάται επίσης επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενεργού άνθρακα, μαζί με ένα οσμωτικό καθαρτικό, εφ' όσον αυτό κρίνεται απαραίτητο. Είναι απίθανο το όφελος από εξαναγκασμό σε διούρηση ή από αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης,
Κωδικός ATC: N06AB08

Ο μηχανισμός δράσης της φλουβοξαμίνης θεωρείται ότι σχετίζεται με την εκλεκτική αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης στους νευρώνες του εγκεφάλου. Η παρεμβολή στη νοραδρενεργική διαδικασία είναι ελάχιστη. Μελέτες σύνδεσης με υποδοχείς απέδειξαν ότι η φλουβοξαμίνη έχει αμελητέα ικανότητα σύνδεσης με τους α-αδρενεργικούς, β-αδρενεργικούς και μουςκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς αλλά και με τους υποδοχείς της ισταμίνης, της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης.

Σε δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο επί 120 ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, ηλικίας μεταξύ 8 και 17 ετών, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση όλου του πληθυσμού υπέρ της φλουβοξαμίνης στις 10 εβδομάδες. Περαιτέρω ανάλυση υπο-ομάδων έδειξε βελτίωση στην αξιολόγηση της κλίμακας C-YBOCS για τα παιδιά αλλά καμία επίδραση επί των εφήβων. Η μέση δοσολογία ήταν αντίστοιχα 158 mg και 168 mg/ημέρα.

Ανταπόκριση στη δοσολογία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές δοκιμές που να ερευνούν την ανταπόκριση στη δοσολογία της φλουβοξαμίνης. Παρόλα αυτά, υπάρχει κλινική εμπειρία ότι η αύξηση της δοσολογίας μπορεί να είναι ωφέλιμη για μερικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φλουβοξαμίνη απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται μέσα σε 3-8 ώρες από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 53%, εξαιτίας του μεταβολισμού πρώτης διόδου.

Η φαρμακοκινητική της φλουβοξαμίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Κατανομή

Η δέσμευση της φλουβοξαμίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι 80% in vitro. Για τον άνθρωπο, ο όγκος κατανομής είναι 25 l/kg.

Μεταβολισμός

Η φλουβοξαμίνη υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Παρότι το κύριο ισόενζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της φλουβοξαμίνης in vitro είναι το CYP2D6, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε άτομα στα οποία ο μεταβολισμός διαμέσω του CYP2D6 είναι ασθενής, δεν είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες των ατόμων με εκτενή μεταβολισμό.

Η μέση ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 13-15 ώρες μετά την εφ' άπαξ χορήγηση και ελαφρά μεγαλύτερη (17-22 ώρες) μετά από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, ενώ τα επίπεδα στο πλάσμα σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (steady state) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 10-14 ημερών.

Η φλουβοξαμίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ εκτενώς, κυρίως μέσω οξειδωτικής απομεθυλίωσης, προς τουλάχιστον εννέα μεταβολίτες, οι οποίοι απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Ο δύο κύριοι μεταβολίτες έδειξαν αμελητέα φαρμακολογική δραστηριότητα αλλά και οι άλλοι μεταβολίτες δεν αναμένεται να είναι φαρμακολογικά ενεργοί. Η φλουβοξαμίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας των CYP1A2 και CYP2C19. Έχει διαπιστωθεί ότι αναστέλλει μερικώς τα CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4.

Η φαρμακοκινητική της εφ' άπαξ δοσολογίας της φλουβοξαμίνης παρουσιάζει γραμμικότητα. Οι συγκεντρώσεις σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (steady-state) είναι υψηλότερες από εκείνες που υπολογίζονται από τα δεδομένα της εφ' άπαξ δοσολογίας και αυτή η δυσανάλογη αύξηση είναι περισσότερο εμφανής σε υψηλότερες ημερήσιες δόσεις.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η φαρμακοκινητική της φλουβοξαμίνης είναι παρόμοια σε υγιείς ενήλικες, ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ο μεταβολισμός της φλουβοξαμίνης διαταράσσεται σε ασθενείς με ηπατοπάθεια.

Στα παιδιά (ηλικίας 6-11 ετών) οι συγκεντρώσεις φλουβοξαμίνης στο πλάσμα σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (steady-state) ήταν διπλάσιου ύψους από εκείνες στους εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών). Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα εφήβων είναι παραπλήσιες με εκείνες των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν υπάρχει ένδειξη καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης από τη φλουβοξαμίνη.

Γονιμότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες σε ζώα για τη γονιμότητα του άρρενος και του θήλεος έδειξαν μείωση της απόδοσης ζευγαρώματος, μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και δείκτη γονιμότητας, καθώς και αυξημένο βάρος των ωοθηκών σε επίπεδα υψηλότερα από εκείνα που εκτίθεται ο άνθρωπος. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν όταν τα ζώα εκτέθηκαν σε δόσεις υψηλότερες από τη διπλάσια μέγιστη θεραπευτική δόση. Καθώς στις μελέτες αναπαραγωγής δεν υπήρξε όριο ασφαλείας μεταξύ της έκθεσης σε δόση NOAEL και στη μέγιστη θεραπευτική δόση, ο κίνδυνος για τους ασθενείς δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε επίμυες έδειξαν ότι η φλουβοξαμίνη είναι τοξική για το έμβρυο (αυξημένος εμβρυακός θάνατος [εμβρυική απορρόφηση], αυξημένες εμβρυακές διαταραχές στους οφθαλμούς [αναδίπλωση αμφιβληστροειδούς], μειωμένο εμβρυακό βάρος σώματος και καθυστερημένη οστεοποίηση). Οι επιδράσεις στο βάρος σώματος του εμβρύου και στην οστεοποίηση είναι πιθανόν δευτερογενείς σε σχέση με την τοξικότητα στη μητέρα (μείωση του σωματικού βάρους της ή αύξηση του βάρους).

Επιπλέον, σε προ- και μεταγεννητικές μελέτες, παρατηρήθηκε και αυξημένη συχνότητα περιγεννητικής θνησιμότητας των νεογνών.

Το περιθώριο ασφαλείας για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή δεν είναι γνωστό.

Φυσική και ψυχολογική εξάρτηση

Ο καθορισμός του δυναμικού για κατάχρηση, ανοχή και φυσική εξάρτηση μελετήθηκε σε μοντέλο πρωτεύοντων αλλά όχι ανθρώπων. Δεν προέκυψαν ενδείξεις φαινομένων εξάρτησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνες δισκίων:

Μαννιτόλη
Άμυλο αραβοσίτου
Άμυλο προζελατινοποιημένο
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές, άνυδρο

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο E171

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC/Aluminium που ανοίγουν πιέζοντας.

Μεγέθη συσκευασιών:

5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 και 250 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική σύσταση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.,
Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος
Τηλ.: 210 9891 777

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10258/09-02-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Φεβρουαρίου 1997

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Φεβρουαρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

DUMYROX - οδηγίες, από THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dumyrox® 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg μηλεϊνικής φλουβοξαμίνης (flvoxamine maleate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, με χαραγή, λευκά προς υπόλευκα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την εκτύπωση «313» και στα δύο τμήματα της μίας πλευράς.

Το δισκίο είναι διχοτομούμενο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο.
- Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Κατάθλιψη

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg ημερησίως. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 ή 100 mg, χορηγούμενα εφ' άπαξ το βράδυ. Η δοσολογία πρέπει να επανεξετάζεται και εάν είναι αναγκαίο, να αναπροσαρμόζεται μέσα σε διάστημα 3-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Παρότι πιθανόν μπορεί να υπάρξει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερες δόσεις, εάν μετά από κάποιες εβδομάδες αγωγής της συνιστώμενης δόσης παρατηρηθεί ανεπαρκής ανταπόκριση, κάποιοι ασθενείς πιθανόν να ωφεληθούν από την σταδιακή αύξηση της δόσης τους μέχρι το μέγιστο των 300 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Δόσεις έως και 150 mg μπορούν να χορηγηθούν σαν εφ' άπαξ δόση, κατά προτίμηση το βράδυ. Συνιστάται η συνολικά ημερήσια δόση άνω των 150 mg να χορηγείται σε δύο ή τρεις διηρημένες δόσεις. Για να διατηρηθούν οι ασθενείς στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να γίνονται προσεκτικά εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με κατάθλιψη πρέπει να χορηγείται αγωγή για επαρκή περίοδο τουλάχιστον 6 μηνών ώστε να διασφαλίζεται η απουσία των συμπτωμάτων.

Παιδιά/Εφηβοί

Το Dumyrox δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Dumyrox στη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Ενήλικες

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται μεταξύ 100 mg και 300 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg ημερησίως. Παρότι πιθανόν μπορεί να υπάρξει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης

ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερες δόσεις, εάν μετά από κάποιες εβδομάδες αγωγής της συνιστώμενης δόσης παρατηρηθεί ανεπαρκής ανταπόκριση, κάποιιο ασθενείς πιθανόν να ωφεληθούν από τη σταδιακή αύξηση της δόσης τους μέχρι το μέγιστο των 300 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Δοσολογία μέχρι 150 mg μπορεί να ληφθεί άπαξ ημερησίως κατά προτίμηση το βράδυ ενώ δοσολογία άνω των 150 mg ημερησίως, συνιστάται όπως κατανέμεται σε 2-3 διηρημένες δόσεις. Επί καλής ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με εξατομικευμένη δοσολογία.

Παρόλο που δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να υποδεικνύουν τη διάρκεια της αγωγής με τη φλουβοξαμίνη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μια χρόνια κατάσταση που λογικά απαιτεί τη συνέχεια της αγωγής πέρα των 10 εβδομάδων για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς. Για να διατηρηθούν οι ασθενείς στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, θα πρέπει να γίνονται με προσοχή εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δοσολογίας. Η αναγκαιότητα της αγωγής θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικώς. Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν καλά στη φαρμακοθεραπεία μερικοί κλινικοί ιατροί προτείνουν ταυτόχρονη ψυχοθεραπευτική αγωγή. Δεν έχει αποδειχθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (περισσότερο από 24 εβδομάδες) σε ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

Παιδιά/Εφηβοί

Για τα παιδιά άνω των 8 ετών και τους εφήβους υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για δοσολογία έως και 100 mg δις ημερησίως επί 10 εβδομάδες. Η αρχική δόση προσδιορίζεται στα 25 mg ημερησίως, η οποία να προσαυξάνεται κατά 25 mg κάθε 4-7 ημέρες, ανάλογα με την ανοχή, μέχρι να επιτευχθεί αποτελεσματική δοσολογία. Στα παιδιά η μέγιστη δοσολογία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg/ημέρα. (Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση άνω των 50 mg να δίδεται σε δύο διηρημένες δόσεις. Εάν αυτές οι δύο διηρημένες δόσεις δεν είναι ισόποσες, η μεγαλύτερη θα πρέπει να δίδεται πριν την κατάκλιση.

Συμπτώματα απόσυρσης που έχουν παρατηρηθεί κατά την διακοπή χορήγησης φλουβοξαμίνης

Θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της αγωγής. Όταν διακόπτεται η αγωγή με φλουβοξαμίνη, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά εντός μίας περιόδου τουλάχιστον μίας ή δύο εβδομάδων, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων φαρμακευτικής απόσυρσεως (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Εάν μετά από μείωση της δόσης ή από διακοπή της αγωγής εμφανιστούν αφόρητα συμπτώματα, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιστροφής στην προηγούμενη συνταγογραφούμενη δοσολογία. Επακόλουθα, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση, αλλά πιο σταδιακά.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με χαμηλές δόσεις και να παρακολουθούνται στενά.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία φλουβοξαμίνης πρέπει να καταπίνονται αμάσητα με μία ποσότητα νερού.

4.3 Αντενδείξεις

Οι συνδυασμοί των δισκίων Dumyrox με τριζανιδίνη και αναστολείς της ΜονοΑμινοΟξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυνται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η θεραπεία με τη φλουβοξαμίνη μπορεί να αρχίσει:

- δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής με μη-αναστρέψιμους αναστολείς της MAO, ή
- την επόμενη ημέρα από τη διακοπή της αγωγής με αναστρέψιμους αναστολείς της MAO (π.χ. μοκλοβεμίδη, λινεζολίδη).

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τη φλουβοξαμίνη, θα πρέπει να μεσολαβήσει κατ' ελάχιστον μία εβδομάδα πριν την έναρξη αγωγής με οποιοδήποτε αναστολέα της MAO.

Για προφυλάξεις στην εξαιρετική περίπτωση που η λινεζολίδη είναι αναγκαίο να χορηγηθεί σε συνδυασμό με τη φλουβοξαμίνη, βλέπε παράγραφο 4.4.

Τα δισκία Dumygox δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με πιμοζίδη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία/Αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση (της νόσου). Καθώς μπορεί να μην σημειωθεί βελτίωση κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες το Dumygox συνταγογραφείται, μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που παίρνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, θα πρέπει να παίρνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Νεαροί ενήλικες (ηλικίας 18 έως 24 ετών)

Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με την φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία.

Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιεσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φλουβοξαμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών παρά μόνον για ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Συμπεριφορά που σχετίζεται με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιδραστική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκε συχνότερα στις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν αγωγή με αντικαταθλιπτικά παρά σε εκείνους που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Αν παρόλα αυτά, βάσει της κλινικής αναγκαιότητας, ληφθεί απόφαση για χορήγηση αγωγής, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση συμπτωμάτων αυτοκτονίας.

Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη στοιχείων για τη μακροχρόνια ασφάλεια των παιδιών και των εφήβων, αναφορικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και την ανάπτυξη του γνωστικού και της συμπεριφοράς.

Γηριατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από ηλικιωμένους δεν παρέχουν ενδείξεις κλινικά σημαντικών διαφορών στην συνήθη ημερήσια δοσολογία σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Εντούτοις, η σταδιακή αύξηση της δοσολογίας πρέπει να είναι πιο αργή στους ηλικιωμένους και η δοσολογία να καθορίζεται πάντα προσεκτικά.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με χαμηλές δόσεις και να παρακολουθούνται στενά.

Η αγωγή με τη φλουβοξαμίνη σπανίως σχετίστηκε με αύξηση των ηπατικών ενζύμων που γενικά συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπτώματα απόσυρσης που έχουν παρατηρηθεί κατά την διακοπή χορήγησης φλουβοξαμίνης

Όταν η χορήγηση διακόπτεται, τα συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά, ιδιαίτερα εάν η χορήγηση διακόπτεται απότομα (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε κλινικές δοκιμές, τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν με διακοπή της αγωγής, παρατηρήθηκαν στο 12% περίπου των ασθενών που έλαβαν αγωγή φλουβοξαμίνης, που είναι παρόμοια με την συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και δοσολογίας της αγωγής και του ρυθμού μείωσης της δοσολογίας.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα που σχετίζονται με την απόσυρση του προϊόντος είναι ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων παραισθησίας, οπτικών διαταραχών και αίσθησης ηλεκτροπληξίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση, ευερεθιστότητα, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια, κεφαλαλγία, ναυτία και/ή έμετος και διάρροια, εφίδρωση και αίσθημα παλμών, τρόμος και άγχος (βλ. παράγραφο 4.8).

Γενικά, αυτά τα συμβάματα είναι ήπιας έως μέτριας έντασης, αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά. Συνήθως παρουσιάζονται μέσα στις πρώτες ημέρες διακοπής της θεραπείας, αλλά υπάρχουν σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που ακούσια παρέλειψαν κάποια δόση.

Γενικά, τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν μόνα τους συνήθως μέσα σε διάστημα 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να διατηρηθούν επί μακρότερον (2-3 μήνες ή και περισσότερο). Επομένως, όταν διακόπτεται η αγωγή φλουβοξαμίνης, συνιστάται η δοσολογία να μειώνεται σταδιακά μέσα σε μία περίοδο εβδομάδων ή μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η φλουβοξαμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας. Η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε όποιον ασθενή μπαίνει σε μανιακή φάση.

Ακαθυσία/Ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της φλουβοξαμίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, που χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη συχνής κίνησης συνοδευόμενη από μία ανικανότητα του ασθενή να καθίσει ή να μείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής. Στους ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δοσολογίας μπορεί να είναι επιζήμια.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Παρόλο που από μελέτες με φλουβοξαμίνη σε πειραματόζωα δεν προέκυψαν φαινόμενα πρόκλησης σπασμών, συνιστάται προσοχή κατά την χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικού παροξυσμού ή εάν η συχνότητα επιληπτικών κρίσεων αυξηθεί, η αγωγή φλουβοξαμίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ανάπτυξη συνδρόμου σεροτονίνης ή συμβάματα παρόμοια με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, σχετιζόμενα με την αγωγή φλουβοξαμίνης ιδιαίτερα όταν συγχωρηγείται με άλλα σεροτονινεργικά και/ή νευροληπτικά φάρμακα ή σε συνδυασμό με βουπρενορφίνη ή βουπρενορφίνη/ναλοξόνη. Καθώς αυτά τα σύνδρομα μπορεί να καταλήξουν σε δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η αγωγή φλουβοξαμίνης πρέπει να διακοπεί εάν υπάρξουν τέτοια συμβάματα (που χαρακτηρίζονται από συμπτωματολογία, όπως υπερθερμία, ακαμψία, μυόκλονος, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις στα ζωτικά σημεία, μεταβολές στην πνευματική λειτουργία που περιλαμβάνει σύγχυση, ευερεθιστότητα, ακραία διέγερση που εξελίσσεται προοδευτικά σε παραλήρημα και κώμα) και πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική συμπτωματική αγωγή.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η λινεζολίδα (ένα αντιβιοτικό που είναι ένας αναστρέψιμος και σχετικά αδύναμος μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με τη φλουβοξαμίνη υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει δυνατότητα για στενή παρακολούθηση και διαχείριση συμπτωμάτων συνδρόμου σεροτονίνης και παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Αν εμφανισθούν τα συμπτώματα, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του ενός ή και των δύο παραγόντων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όπως και με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), έχει αναφερθεί σπάνιως υπονατριαιμία που μοιάζει να είναι αναστρέψιμη όταν διακοπεί η αγωγή φλουβοξαμίνης. Μερικά περιστατικά πιθανώς οφείλονται στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Η πλειοψηφία των αναφορών αφορά ηλικιωμένους ασθενείς.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να διαταραχθεί (π.χ. υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη), ειδικά κατά τα πρώτα στάδια της αγωγής. Όταν η φλουβοξαμίνη δίδεται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η δοσολογία των αντιδιαβητικών σκευασμάτων μπορεί να χρειασθεί να προσαρμοσθεί.

Οφθαλμικές διαταραχές

Με τους SSRIs, όπως η φλουβοξαμίνη, έχει αναφερθεί συσχέτιση με μυδρίαση. Επομένως πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση φλουβοξαμίνης σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αιματολογικές διαταραχές

Κατά τη χορήγηση των SSRIs έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες αιμορραγικές διαταραχές: αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, γυναικολογική αιμορραγία, αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.6, 4.8), και άλλες αιμορραγίες του δέρματος ή των βλεννογόνων. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. άτυπα αντιψυχωτικά και φαινοδιαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs], ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη [ΜΣΑΦ]) ή φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως και σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών καταστάσεων και σε εκείνους με προδιάθεση αιμορραγίας (π.χ. θρομβοπενία ή διαταραχές πήξεως).

Καρδιακές διαταραχές

Η φλουβοξαμίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη, καθώς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο επιμήκυνσης-QT/Torsade de Pointes.

Λόγω απουσίας κλινικής εμπειρίας, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στα περιστατικά μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Δερματολογικές επιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές εκ των οποίων είναι θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθύματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο αυτών των αντιδράσεων νωρίς κατά τη διάρκεια της

θεραπείας. Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για το συνδυασμό αγωγής φλουβοξαμίνης με ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) και συνεπώς συνιστάται προσοχή.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs.

Αναστολή του κυτοχρώματος CYP 2C19

Δεδομένου ότι η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της εν μέρει από το CYP2C19, η χρήση της φλουβοξαμίνης που αναστέλλει τη δράση αυτού του ενζύμου αναμένεται να έχει ως συνέπεια την μείωση των επιπέδων του φαρμάκου του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση της φλουβοξαμίνης πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. Παράγραφο 4.5).

Πληροφορίες που σχετίζονται με έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι σεροτονινεργικές επιδράσεις της φλουβοξαμίνης μπορούν να ενισχυθούν όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων τραμαδόλης, βουπρενορφίνης, βουπρενορφίνης/ναλοξόνης, τριπτανών, λινεζολίδης, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης [SSRIs] και σκευασμάτων St. John's Wort [Υπερικού/Βαλσαμόχορτου]) και μπορεί να οδηγήσουν σε δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Η φλουβοξαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με λίθιο στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή και φαρμακο-ανθεκτική νόσο. Εντούτοις, το λίθιο (και πιθανώς επίσης και η τρυπτοφάνη) ενισχύει την σεροτονινεργική δράση της φλουβοξαμίνης. Ο συνδυασμός τους θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με σοβαρή και φαρμακο-ανθεκτική κατάθλιψη.

Σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται από του στόματος αντιπηκτικά και φλουβοξαμίνη, ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί και συνεπώς αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Όπως ισχύει και για άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, συνιστάται η αποφυγή της κατανάλωσης οινοπνεύματος στο διάστημα της θεραπείας με φλουβοξαμίνη.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης

Η φλουβοξαμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της MAO, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης, εξαιτίας του κινδύνου του συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επίδραση της φλουβοξαμίνης στον οξειδωτικό μεταβολισμό άλλων φαρμάκων

Η φλουβοξαμίνη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται από συγκεκριμένα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs). Σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες φαίνεται μία ισχυρή αναστολή των CYP1A2 και CYP2C19. Τα CYP2C9, CYP 2D6 και CYP3A4 αναστέλλονται σε μικρότερο βαθμό. Φάρμακα που μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό μέσω αυτών των ισοενζύμων μπορεί να παρουσιάζουν ανώτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δραστικής ουσίας/μεταβολίτη όταν συγχωρηγούνται με την φλουβοξαμίνη.

Στην περίπτωση των προφαρμάκων τα οποία ενεργοποιούνται από τα CYPs που αναφέρονται παραπάνω, όπως η κλοπιδογρέλη, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας/μεταβολίτη στο πλάσμα μπορεί να είναι χαμηλότερες όταν συγχωρηγούνται με φλουβοξαμίνη. Ως προφύλαξη, η συγχωρήγηση κλοπιδογρέλης και φλουβοξαμίνης πρέπει να αποθαρρύνεται.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουβοξαμίνη και αυτά τα φάρμακα πρέπει να ξεκινάει ή να προσαρμόζεται στη μικρότερη δόση του δοσολογικού εύρους τους. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα, οι επιδράσεις ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση τους πρέπει να μειώνεται, εάν είναι αναγκαίο. Αυτό αφορά ιδιαίτερα φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους.

Ουσίες στενού θεραπευτικού δείκτη

Στην περίπτωση συγχωρήγησης φλουβοξαμίνης και φαρμάκων στενού θεραπευτικού δείκτη (όπως τακρίνη, θεοφυλλίνη, μεθαδόνη, μεξιλετίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και κυκλοσπορίνη) θα πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση όταν τα φάρμακα αυτά μεταβολίζονται αποκλειστικά ή από συνδυασμό κυτοχρωμάτων που αναστέλλονται από την φλουβοξαμίνη.

Εάν είναι απαραίτητο, συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων.

Λόγου του στενού θεραπευτικού δείκτη της πιμοζίδης και της γνωστής ικανότητάς της να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση πιμοζίδης και φλουβοξαμίνης αντεδείκνται - βλέπε παράγραφο 4.3.

Επί συγχωρηγήσεως με φλουβοξαμίνη εκείνων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (π.χ. κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη) και νευροληπτικών (π.χ. κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη) που μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό διαμέσου του κυτοχρώματος P450 1A2, έχει αναφερθεί αύξηση των προηγούμενων σταθερών επιπέδων τους στο πλάσμα. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας αυτών των προϊόντων εάν ξεκινήσει αγωγή με φλουβοξαμίνη.

Τα επίπεδα των οξειδωτικώς μεταβολιζομένων βενζοδιαζεπινών στο πλάσμα (π.χ. τριαζολάμη, μιδαζολάμη, αλπραζολάμη και διαζεπάμη) είναι πιθανό να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με φλουβοξαμίνη. Η δοσολογία αυτών των βενζοδιαζεπινών θα πρέπει να μειώνεται όταν συγχωρηγούνται με φλουβοξαμίνη.

Επειδή κατά τη συγχωρήγηση με φλουβοξαμίνη οι συγκεντρώσεις της ροπινιρόλης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν και κατά συνέπεια να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερδοσολογίας, μπορεί να απαιτείται επίβλεψη και μείωση της δοσολογίας της ροπινιρόλης, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη διακοπή της αγωγής με φλουβοξαμίνη.

Επειδή οι συγκεντρώσεις της προπρανολόλης στο πλάσμα αυξάνονται σε συγχωρήγηση με τη φλουβοξαμίνη, η δοσολογία της προπρανολόλης μπορεί να χρειάζεται να μειωθεί.

Όταν η βαρφαρίνη χορηγήθηκε μαζί με φλουβοξαμίνη, οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά και οι χρόνοι προθρομβίνης παρατάθηκαν.

Περιστατικά αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεμονωμένα περιστατικά καρδιακής τοξικότητας έχουν αναφερθεί όταν η φλουβοξαμίνη συγχωρηγήθηκε με θειοριδαζίνη.

Τα επίπεδα της καφεΐνης στο πλάσμα είναι πιθανό να αυξηθούν κατά τη συγχωρήγηση με φλουβοξαμίνη. Έτσι, ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ποτών που περιέχουν καφεΐνη θα πρέπει να περιορίσουν την λήψη τους όταν χορηγείται φλουβοξαμίνη και παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από την καφεΐνη (όπως τρόμος, αίσθημα παλμών, ναυτία, ανησυχία, αϋπνία).

Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, σιλденаφίλη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Η φλουβοξαμίνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα.

Η φλουβοξαμίνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατενολόλης στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) στην κύηση, και ιδιαίτερα στην προχωρημένη κύηση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης σε νεογνά (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις. Στο γενικό πληθυσμό συμβαίνουν 1 με 2 περιστατικά PPHN ανά 1000 κυήσεις.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε πειραματόζωα αποκάλυψαν σχετιζόμενη με την αγωγή αύξηση της εμβρυοτοξικότητας (εμβρυακό θάνατο, εμβρυακές ανωμαλίες στους οφθαλμούς). Η συνάφεια των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Τα περιθώρια ασφαλείας για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή δεν είναι γνωστά (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Dumyrox δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της εγκύου απαιτεί αγωγή με φλουβοξαμίνη.

Μετά την έκθεση σε SSRI εντός του μήνα πριν από τη γέννηση, τα δεδομένα παρατήρησης υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο (λιγότερο του διπλάσιου) για αιμορραγία μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.4, 4.8).

Μετά την αγωγή φλουβοξαμίνης κατά το τελικό στάδιο της εγκυμοσύνης, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά συμπτωμάτων στέρησης σε νεογνά.

Μερικά νεογνά βιώνουν δυσκολίες σίτισης και/ή αναπνευστικές, επιληπτικές κρίσεις, θερμοκρασιακή αστάθεια, υπογλυκαιμία, τρόμο, μη φυσιολογικό μυϊκό τόνο, νευρική κούραση, κυάνωση, ευερεθιστότητα, λήθαργο, υπνηλία, έμετο, δυσκολία στην επαγωγή του ύπνου και συνεχές κλάμα μετά το τρίτο τρίμηνο έκθεσης σε SSRIs και μπορεί να απαιτείται μακροχρόνια νοσοκομειακή περίθαλψη.

Θηλασμός

Η φλουβοξαμίνη αποβάλλεται σε μικρές ποσότητες με το μητρικό γάλα και, επομένως, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το Dumyrox διαταράσσει τη γονιμότητα και των δύο φύλων. Τα περιθώρια ασφαλείας για την επίδραση αυτή δεν έχουν προσδιοριστεί. Η συνάφεια των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεδομένα από πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η φλουβοξαμίνη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Αναφορές από περιστατικά σε ανθρώπους με κάποιους SSRIs έχουν δείξει ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

Το Dumyrox δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς που επιδιώκουν να συλλάβουν, εκτός και η κλινική κατάσταση του ασθενούς απαιτεί αγωγή με φλουβοξαμίνη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φλουβοξαμίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε δόση μέχρι 150 mg. Σε υγιείς εθελοντές δεν φάνηκε καμία επίδραση στις ψυχοκινητικές ικανότητες που σχετίζονται με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά τη θεραπεία με φλουβοξαμίνη έχουν αναφερθεί περιστατικά υπνηλίας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή μέχρι να προσδιοριστεί η εξατομικευμένη αντίδραση κάθε ασθενούς στο φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες στις παρακάτω αναφερόμενες συχνότητες, συχνά σχετίζονται με την πάθηση και δεν αφορούν απαραίτητα την φαρμακευτική αγωγή. Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργάνων κατά το σύστημα MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Υπερπρολακτιναίμια, απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία				Υπονατρίαμια, σωματικό βάρος αυξημένο, σωματικό βάρος μειωμένο
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ψευδαισθήσεις, συγχυτική κατάσταση, επιθετικότητα	Μανία		Ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Διέγερση, νευρικότητα, άγχος, αϋπνία, υπνηλία, τρόμος, κεφαλαλγία, ζάλη	Εξωπυραμιδική διαταραχή, αταξία	Σπασμοί		Έχουν αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης, συμβάντα ομοιάζοντα σε κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, παραισθησία, δυσγευσία και σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθυσία (βλ. παράγραφο 4.4).
Οφθαλμικές διαταραχές					Γλαύκωμα, μυδρίαση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Διαταραχές σύρσης (συμπεριλαμβανομένων: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων, πολλακιουρία, νυκτουρία και ενούρηση)
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών/ταχυκαρδία				
Αγγειακές διαταραχές		(Ορθοστατική) υπόταση			Αιμορραγία (π.χ. αιμορραγία του γαστρεντερικού, γυναικολογικές

					αιμορραγίες, εκχύμωση, πορφύρα)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, *ναυτία, έμετος				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπέρμετρη εφίδρωση, εφίδρωση	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων: αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, κνησμός)	Αντίδραση φωτοευαισθησίας		Σύνδρομο Stevens-Johnson***/Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση***, Πολύμορφο ερύθημα***
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Αρθραλγία, μυαλγία			**Κατάγματα οστών
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μη φυσιολογική (καθυστερημένη) εκσπερμάτωση	Γαλακτόρροια		Ανοργασμία, διαταραχές εμμήνου κύκλου (όπως αμηνόρροια, υπομηνόρροια, μητρορραγία, μηνορραγία), αιμορραγία μετά τον τοκετό****
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας				Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών. (βλ. παράγραφο 4.6)

*Ναυτία, μερικές φορές συνοδευόμενη από έμετο, είναι το πιο συχνά παρατηρούμενο σύμπτωμα που σχετίζεται με την αγωγή φλουβοξαμίνης. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνήθως μειώνεται εντός των πρώτων δύο εβδομάδων αγωγής.

**Επιδράσεις της κατηγορίας φαρμάκων: Επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς 50 ετών και άνω, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών σε ασθενείς που λάμβαναν εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs). Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

***Εκτιμώμενη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

****Αυτό το συμβάν έχει αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs (βλ. παράγραφους 4.4, 4.6).

Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουβοξαμίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Συμπτώματα απόσυρσης που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διακοπή χορήγησης φλουβοξαμίνης

Η διακοπή χορήγησης της φλουβοξαμίνης (κυρίως όταν είναι απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Οι πιο συχνές αναφερόμενες αντιδράσεις είναι ζάλη, διαταραχή αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης παραισθησίας, οπτικής διαταραχής και αίσθηση ηλεκτροπληξίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση και άγχος, ευερεθιστότητα, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια, ναυτία και/ή έμετος, διάρροια, εφίδρωση, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγία και τρόμος. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπιες έως μέτριας έντασης και υποχωρούν μόνα τους, αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή να διατηρούνται επί μακρότερον. Επομένως, όταν δεν είναι πλέον αναγκαία η αγωγή φλουβοξαμίνης, συνιστάται να γίνεται βαθμιαία διακοπή με μείωση τη δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία δοκιμή διάρκειας 10 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου ήταν: αϋπνία, εξασθένιση, διέγερση, υπερκινησία, υπνηλία και δυσπεψία. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της μελέτης περιελάμβαναν: διέγερση και υπομανία.

Σε παιδιά και εφήβους έχουν αναφερθεί σπασμοί κατά την αγωγή εκτός κλινικών δοκιμών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα αφορούν γαστρεντερικές ενοχλήσεις (ναυτία, έμετο και διάρροια), υπνηλία και ζάλη. Έχουν ακόμη αναφερθεί καρδιολογικά συμβάματα (ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση), διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, σπασμοί και κώμα.

Η φλουβοξαμίνη παρουσιάζει μεγάλα περιθώρια ασφάλειας σε υπερδοσολογία. Από την εισαγωγή της στην αγορά, είναι εξαιρετικά σπάνια η αναφορά θανάτων που αποδίδονται σε υπερδοσολογία φλουβοξαμίνης μόνον. Η μεγαλύτερη καταγεγραμμένη ποσότητα φλουβοξαμίνης που έχει καταναλωθεί από ασθενή είναι 12 γραμμάρια και ο ασθενής επανήλθε πλήρως. Περιστασιακά, παρατηρήθηκαν σοβαρότερες επιπλοκές σε περιστατικά εκούσιας υπερδοσολόγησης φλουβοξαμίνης με συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο στη φλουβοξαμίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται πλύση στομάχου το ταχύτερο δυνατόν μετά την κατάποση των δισκίων και χορήγηση συμπτωματικής αγωγής. Συνιστάται επίσης επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενεργού άνθρακα, μαζί με ένα οσμωτικό καθαρτικό, εφ' όσον αυτό κρίνεται απαραίτητο. Είναι απίθανο το όφελος από εξαναγκασμό σε διούρηση ή από αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης,

Κωδικός ATC: N06AB08

Ο μηχανισμός δράσης της φλουβοξαμίνης θεωρείται ότι σχετίζεται με την εκλεκτική αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης στους νευρώνες του εγκεφάλου. Η παρεμβολή στη νοραδρενεργική διαδικασία είναι ελάχιστη. Μελέτες σύνδεσης με υποδοχείς απέδειξαν ότι η φλουβοξαμίνη έχει αμελητέα ικανότητα συνδέσεως με τους α-αδρενεργικούς, β-αδρενεργικούς και μουςκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς αλλά και με τους υποδοχείς της ισταμίνης, της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης.

Σε δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο επί 120 ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, ηλικίας μεταξύ 8 και 17 ετών, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση όλου του πληθυσμού υπέρ της φλουβοξαμίνης στις 10 εβδομάδες. Περαιτέρω ανάλυση υπο-ομάδων έδειξε βελτίωση στην αξιολόγηση της κλίμακας C-YBOCS για τα παιδιά αλλά καμία επίδραση επί των εφήβων. Η μέση δοσολογία ήταν αντίστοιχα 158 mg και 168 mg/ημέρα.

Ανταπόκριση στη δοσολογία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές δοκιμές που να ερευνούν την ανταπόκριση στη δοσολογία της φλουβοξαμίνης. Παρόλα αυτά, υπάρχει κλινική εμπειρία ότι η αύξηση της δοσολογίας μπορεί να είναι ωφέλιμη για μερικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φλουβοξαμίνη απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται μέσα σε 3-8 ώρες από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 53%, εξαιτίας του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η φαρμακοκινητική της φλουβοξαμίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Κατανομή

Η δέσμευση της φλουβοξαμίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι 80% in vitro. Για τον άνθρωπο, ο όγκος κατανομής είναι 25 l/kg.

Μεταβολισμός

Η φλουβοξαμίνη υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Παρότι το κύριο ισόενζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της φλουβοξαμίνης in vitro είναι το CYP2D6, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε άτομα στα οποία ο μεταβολισμός διαμέσω του CYP2D6 είναι ασθενής, δεν είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες των ατόμων με εκτενή μεταβολισμό.

Η μέση ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 13-15 ώρες μετά την εφ' άπαξ χορήγηση και ελαφρά μεγαλύτερη (17-22 ώρες) μετά από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, ενώ τα επίπεδα στο πλάσμα σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (steady-state) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 10-14 ημερών.

Η φλουβοξαμίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ εκτενώς, κυρίως μέσω οξειδωτικής απομεθυλίωσης, προς τουλάχιστον εννέα μεταβολίτες, οι οποίοι απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Ο δύο κύριοι μεταβολίτες έδειξαν αμελητέα φαρμακολογική δραστηριότητα αλλά και οι άλλοι μεταβολίτες δεν αναμένεται να είναι φαρμακολογικά ενεργοί. Η φλουβοξαμίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας των CYP1A2 και CYP2C19. Έχει διαπιστωθεί ότι αναστέλλει μερικώς τα CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4.

Η φαρμακοκινητική της εφ' άπαξ δοσολογίας της φλουβοξαμίνης παρουσιάζει γραμμικότητα. Οι συγκεντρώσεις σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (steady-state) είναι υψηλότερες από εκείνες που υπολογίζονται από τα δεδομένα της εφ' άπαξ δοσολογίας και αυτή η δυσανάλογη αύξηση είναι περισσότερο εμφανής σε υψηλότερες ημερήσιες δόσεις.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η φαρμακοκινητική της φλουβοξαμίνης είναι παρόμοια σε υγιείς ενήλικες, ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ο μεταβολισμός της φλουβοξαμίνης διαταράσσεται σε ασθενείς με ηπατοπάθεια.

Στα παιδιά (ηλικίας 6-11 ετών) οι συγκεντρώσεις φλουβοξαμίνης στο πλάσμα σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (steady-state) ήταν διπλάσιου ύψους από εκείνες στους εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών). Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα εφήβων είναι παραπλήσιες με εκείνες των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν υπάρχει ένδειξη καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης από τη φλουβοξαμίνη.

Γονιμότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες σε ζώα για τη γονιμότητα του άρρενος και του θήλεος έδειξαν μείωση της απόδοσης ζευγαρώματος, μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και δείκτη γονιμότητας, καθώς και αυξημένο βάρος των ωοθηκών σε επίπεδα υψηλότερα από εκείνα που εκτίθεται ο άνθρωπος. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν όταν τα ζώα εκτέθηκαν σε δόσεις υψηλότερες από τη διπλάσια μέγιστη θεραπευτική δόση. Καθώς στις μελέτες αναπαραγωγής δεν υπήρξε όριο ασφαλείας μεταξύ της έκθεσης σε δόση NOAEL και στη μέγιστη θεραπευτική δόση, ο κίνδυνος για τους ασθενείς δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε επίμυες έδειξαν ότι η φλουβοξαμίνη είναι τοξική για το έμβρυο (αυξημένος εμβρυακός θάνατος [εμβρυική απορρόφηση], αυξημένες εμβρυακές διαταραχές στους οφθαλμούς [αναδίπλωση αμφιβληστροειδούς], μειωμένο εμβρυακό βάρος σώματος και καθυστερημένη οστεοποίηση). Οι επιδράσεις στο βάρος σώματος του εμβρύου και στην οστεοποίηση είναι πιθανόν δευτερογενείς σε σχέση με την τοξικότητα στη μητέρα (μείωση του σωματικού βάρους της ή αύξηση του βάρους).

Επιπλέον, σε προ- και μεταγεννητικές μελέτες, παρατηρήθηκε και αυξημένη συχνότητα περιγεννητικής θνησιμότητας των νεογνών.

Το περιθώριο ασφαλείας για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή δεν είναι γνωστό.

Φυσική και ψυχολογική εξάρτηση

Ο καθορισμός του δυναμικού για κατάχρηση, ανοχή και φυσική εξάρτηση μελετήθηκε σε μοντέλο πρωτεύοντων αλλά όχι ανθρώπων. Δεν προέκυψαν ενδείξεις φαινομένων εξάρτησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνες δισκίων:

Μαννιτόλη
Άμυλο αραβοσίτου
Άμυλο προζελατινοποιημένο
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές, άνυδρο

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο E171

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC/Aluminium που ανοίγουν πιέζοντας.

Μεγέθη συσκευασιών: 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 και 250 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική σύσταση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.,
Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Αλιμος.
Τηλ.: 210 9891 777

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10260/09-02-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Φεβρουαρίου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Φεβρουαρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

DUMYROX - οδηγίες, από THERAPIA.GR